

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM IL-33 DÜZEYİ VE
IL-33 GEN POLİMORFİZMLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fırat DENİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emir DÖNDER**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Doç. Dr. Mehmet YALNIZ

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, tez çalışmalarımnda bilimsel katkıları olan Prof. Dr. Ahmet IŐIK, Prof. Dr. Nevin İLHAN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Uz. Dr. Metin ÖZGEN, Uz. Dr. Murat KARA'ya ve diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm araştırma görevlisi, hemşire ve personele teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Tekrarlayıcı mukokutanöz, oküler, kas-iskelet, gastrointestinal ve santral sinir sistem tutulumları ile karakterize, inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığı (BH), ülkemizin de içinde bulunduğu bazı coğrafik alanlarda sık görülmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da immün aktivasyon, IL-1 β düzeyinde artış ve IL-1 gen polimorfizmleri ile hastalık arasındaki ilişkiler ortaya konulmuştur. IL-33, IL-1 ailesinden bir sitokindir. Romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda, IL-33 mRNA ekspresyonunun arttığı ve IL-33 gen polimorfizmlerinin alerjik rinit ve Alzheimer hastalığı gelişme risklerini etkiledikleri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, serum IL-33 düzeyi ve IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 (6.251.588 T>C) ve rs7044343 (6.254.208 C>T)'ün BH etiyoopatogenezindeki olası rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri BH tanılı 143 hasta ve 158 sağlıklı kontrol (SK) alındı. Serum IL-33 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. IL-33 gen polimorfizmleri, real-time PCR ile çalışıldı.

Behçet hastalığı grubu ile SK grubu arasında, serum IL-33 düzeyi ve çalışılmış olan IL-33 gen polimorfizmleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak, serum IL-33 düzeyi aktif BH grubunda inaktif BH grubundan düşüktü.

Behçet hastalığı öncelikle Th1 aracılı bir hastalık, IL-33 ise Th2 tipi bir sitokindir. Serum IL-33 düzeyinin inaktif BH grubunda aktif BH grubundan yüksek bulunması, IL-33'ün BH patogenezinde rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir. Fakat, çalışılmış olan IL-33 gen polimorfizmleri BH için risk faktörü oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, IL-33, IL-33 gen polimorfizmleri

ABSTRACT
SERUM IL-33 LEVEL AND IL-33 GENE POLYMORPHISMS
IN BEHÇET'S DISEASE

Behçet's disease (BD) characterized by recurrent mucocutaneous, ocular, musculo-skeletal, gastrointestinal and central nervous system is an inflammatory disease seen frequently in some geographic areas where our country is also located. Although etiopathogenesis is not fully clarified immune activation, increased the level of IL-1 β and IL-1 gene polymorphisms and relations between the disease have been determined. IL-33 is a cytokine from IL-1 family. In inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and ulcerative colitis, expression of IL-33 mRNA is increased and that IL-33 gene polymorphisms affect the risk of allergic rhinitis and the development of Alzheimer's disease is shown.

The aim of this study is to investigate the possible role of serum levels of IL-33 and IL-33 gene polymorphisms such as rs1929992 (6,251,588 T> C) and rs7044343 (6254208 C> T) in the etiopathogenesis of BD.

143 patients, diagnosed with BD and over 18 years old and 158 healthy controls (HC) were included in this study. Serum IL-33 levels were measured by ELISA. IL-33 gene polymorphisms were studied with real-time PCR.

There was not significantly different in serum IL-33 level and IL-33 gene polymorphisms between BD group and HC group. But, the serum IL-33 levels of active BD group were lower than inactive BD group.

Behçet's disease is a primarily Th1 mediated disease and IL-33 is a Th2 type cytokine. The high presence serum IL-33 levels of inactive BD group than active BD group shows that IL-33 may have a role in the pathogenesis of BD. However, the IL-33 gene polymorphisms that studied don't constitute a risk factor for BD.

Key words: Behçet's disease, IL-33, IL-33 gene polymorphisms

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Behçet Hastalığı	2
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etiyopatogenez	3
1.1.2.1. Genetik Faktörler	3
1.1.2.2. Isı Şoku Proteinleri	4
1.1.2.3. Enfeksiyöz Nedenler	5
1.1.2.3.1. Virüsler	5
1.1.2.3.2. Bakteriler	5
1.1.2.4. Retinal-S Antijeni	6
1.1.2.5. Hücresel ve Hümorale İmmünite	6
1.1.2.6. Endotel Disfonksiyonu ve Oksidatif Hasar	7
1.1.2.7. Otoimmün ve Otoinflamatuar Özellikleri	8
1.1.3. Behçet Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları	9
1.1.3.1. Deri ve Mukoza Tutulumları	9
1.1.3.1.1. Tekrarlayan Oral Ülserler	9
1.1.3.1.2. Genital Ülserler	10
1.1.3.1.3. Deri Lezyonları	10
1.1.3.1.4. Paterji Fenomeni	11
1.1.3.2. Göz Tutulumu	12

1.1.3.3. Eklem Tutulumu	12
1.1.3.4. Nörolojik Tutulum	12
1.1.3.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	13
1.1.3.6. Vasküler Tutulum	13
1.1.4. Behçet Hastalığının Tanısı	14
1.1.5. Prognoz	15
1.1.6. Behçet Hastalığı Tedavisi	15
1.1.6.1. Lokal Tedaviler	15
1.1.6.2. Sistemik Tedaviler	15
1.1.6.2.1. Kolşisin	15
1.1.6.2.2. Azatioprin	16
1.1.6.2.3. Kortikosteroidler	16
1.1.6.2.4. Siklosporin	17
1.1.6.2.5. Takrolimus	17
1.1.6.2.6. Siklofosfamid	17
1.1.6.2.7. İnterferon-alfa	17
1.1.6.2.8. Talidomid	18
1.1.6.2.9. Tümör Nekroz Faktör- α İnhibitörleri	18
1.1.6.2.10. Dapson	19
1.1.6.2.11. Pentoksifilin	19
1.1.6.2.12. Levamizol	19
1.1.6.2.13. Metotreksat	19
1.2. İnterlökin-33 (IL-33)	20
1.2.1. IL-33'ün Yapısı ve Keşfi	20
1.2.2. Ekspresyonu ve Doku Lokalizasyonu	21
1.2.3. IL-33 Reseptör ve Sinyalleri	21
1.2.4. Hücresel Hedefleri	22
1.2.5. Hastalıkta IL-33'ün Rolü	24
1.2.6. Genetik Polimorfizmler	25
1.2.7. Polimorfizmlerin Önemi	26

1.2.8. IL-33 Gen Polimorfizmleri	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Katılımcıların Belirlenmesi	28
2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri	28
2.3. İstatistiksel Analizler	30
3. BULGULAR	31
3.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	31
3.2. Alel ve Genotip Analizleri	33
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	39
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu BH Tanı Kriterleri	14
Tablo 2. The European League Against Rheumatism (EULAR)'ın Behçet Hastalığı Tedavi Önerileri	20
Tablo 3. SK ve BH gruplarının demografik verileri ve serum IL-33 düzeyleri	31
Tablo 4. SK ve BH gruplarında, obez ve non-obezlerde IL-33 düzeyleri	32
Tablo 5. BH grubundaki klinik bulguların sıklığı	32
Tablo 6. BH grubunda kullanılmakta olan ilaçların kullanım sıklıkları	33
Tablo 7. BH ve SK gruplarında IL-33 gen polimorfizmleri	34
Tablo 8. BH grubunda IL-33 gen polimorfizmleri ile ESH, CRP ve serum IL-33 düzeyi arasındaki ilişki	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ekstraselüler IL-33'ün hücrel yanıtının şematik diyagramı	23
Şekil 2. IL-33 geni lokalizasyonu	26

KISALTMALAR LİSTESİ

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ACA	: Antikardiyolipin Antikorlar
AECA	: Antiendotelyal Hücre Antikorları
AH	: Alzheimer Hastalığı
BH	: Behçet Hastalığı
CRP	: C-reaktif Protein
ENBL	: Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSP	: Heat Shock Protein
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1R	: İnterlökin-1 Reseptör
ISG	: International Study Group
İV	: İntravenöz
MICA	: Majör Histokompatibilite Kompleks Sınıf I Zincir İlişkili Gen A
NBS	: Nöro-Behçet Sendromu
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
RA	: Romatoid Artrit
RT-PCR	: Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SK	: Sağlıklı Kontrol
SLE	: Sistemik Lupus Eritematoz
SSc	: Sistemik Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Th	: T Helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayıcı ve ataklar halinde mukokutanöz, oküler, kas-iskelet, gastrointestinal ve santral sinir sistem (SSS) tutulumları ile karakterize, her çeşit, her çapta ve her bölgedeki damarlarda tutulum yapabilen bir vaskülitir (1). BH etiyopatogenesinde, genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, immün aktivasyonun rolü olduğu bildirilmiştir (2). BH’de tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin düzeylerinin artmış olması, hastalığın inflamatuvar doğasının ve hastalıktaki süregen inflamasyonun kanıtıdır (3). BH’de hücrel immünitede Th1 polarizasyonu ve Th1 ilişkili sitokin düzeylerinde artış bildirilmesine karşın, IL-4, IL-10 gibi Th2 ilişkili sitokin düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir (4, 5). BH’nin Th1 veya Th2 aracılı bir hastalık olduğu tartışmalı olsa da, IL-1 β ve IL-18 düzeylerinin arttığı ve IL-1 α ve IL-1 β gen polimorfizmlerinin hastalık riskini etkiledikleri bildirilmiştir (6-9).

İnterlökin-33 (IL-1F11 veya *nuclear factor from high endothelial venules* [NF-HEV]), IL-1 ailesinin (IL-1 ailesi sitokinler: IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-33) son yıllarda belirlenen yeni bir üyesidir (10). IL-33 reseptörü ST2’nin, Th2 hücrelerden eksprese edildiği, Th1 ve Th17 hücrelerden eksprese edilmediği gösterilmiştir (11). IL-33’ün Th2 hücreler için kemoatraktan olduğu ve rekombinant IL-33 uygulamasının Th2 ilişkili sitokinler olan IL-5 ve IL-13 ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (12). Bu veriler, IL-33’ün Th2 aracılı immünite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. IL-33, IL-5 ve IL-13’e ek olarak IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ ekspresyonlarını da artırmaktadır (13).

Ülseratif kolit hastalarının kolon epitel hücrelerinde IL-33 düzeyi ve IL-33 mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (14). Romatoid artrit (RA) sinoviyal dokudan IL-33 ekspresyonunun olduğu ve hastaların serum ve sinovyal sıvı örneklerinde IL-33 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (15). Ek olarak, 9p24 kromozom bölgesine lokalize IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 polimorfizminin, alerjik rinit gelişme riskinde artış; rs1157505, rs11792633 ve rs7044343 polimorfizmlerinin ise Alzheimer hastalığı (AH) gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (16-18).

Bu çalışmanın amacı, IL-33 düzeyi ve IL-33 gen polimorfizmlerinin BH ile olası ilişkilerinin belirlenmesidir.

1.1. Behçet Hastalığı

İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından hipopiyonlu üveit, oral ve genital ülser üçlü bulgusu ile tanımlanmıştır. Literatürde Behçet sendromu, Behçet'in üçlü kompleksi, Behçet'in rekürren hastalığı, Morbus Behçet ve Adamantiadis-Behçet Sendromu olarak değişik isimlerle de adlandırılmıştır. Daha yaygın tercih edilen isim ise Behçet hastalığı'dır (19).

1.1.1. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, tüm dünyada görülmekle birlikte, klinik ve epidemiyolojik özellikleri belirgin coğrafi farklılıklar göstermektedir (20). BH prevalansı, özellikle ülkemiz başta olmak üzere tarihi İpek Yolu üzerinde en yüksektir. Ülkemiz için BH prevalansı 4/1000 olarak bildirilmektedir (21). Japonya, Kore, İran, Irak ve Suudi Arabistan'da sıklık 13.5-20/100.000 arasında değişmektedir (22). Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha düşük prevalans gözlenmektedir (23).

Behçet hastalığı, sıklıkla üçüncü ve dördüncü dekatta görülmektedir ve daha genç veya ileri yaşta başlangıç nadirdir (20). Önceleri BH'nin erkeklerde daha sık olduğu düşünülürken, güncel epidemiyolojik araştırmalar cinsiyet dağılımının düşünüleninden daha eşit olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kadın-erkek dağılımında bölgesel farklılıklar da belirlenmiştir. Ortadoğu ülkelerinde erkek, Avrupa ve Amerika'da kadın olgu oranı daha yüksektir (24). Ülkemizde ise erkek/kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (25).

Hastalığın tanı süresini, bölgesel ve etnik faktörler etkileyebilir. BH tanısı, hastalık prevalansının az olduğu bölgelerde geç dönemde konulmaktadır. Almanya'da yapılan iki farklı çalışmada; Türk olgularda, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (26, 27). Yaşla birlikte hastalık ile ilişkili mortalite oranı, eklem ve mukokutanöz bulgular azalmaktadır (22). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda, erkek cinsiyet ve erken yaşta hastalık başlangıcının daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22, 28).

Çevresel faktörler, etnik kökenden bağımsız olarak hastalığın görülme sıklığını etkilemektedir. Almanya'da yaşayan Türklerdeki BH sıklığı, Almanlardan

belirgin olarak yüksek olmasına karşın, Türkiye'deki hastalık prevalansından oldukça düşük (20.78/100.000) bulunmuştur (27).

Enfeksiyöz ajanlar, BH patogenezinde üzerinde en çok durulan çevresel faktörlerdir. Birçok viral ve bakteriyel ajan üzerinde çalışılmış olmasına karşın, herhangi bir enfeksiyöz etkenin rolü kesin olarak belirlenmemiştir (28).

Behçet hastalığı olgularının çoğu sporadiktir. Ailesel olgular bildirilmesine karşın Mendelyan genetik geçiş söz konusu değildir. Ancak BH ile HLA (human lökosit antijen)-B5 veya onun split antijeni olan HLA-B51 arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Hastalığın yaygın olarak görüldüğü ülkelerde HLA-B51 antijeni sıklığı artmıştır (26, 28, 29).

1.1.2. Etiyopatogenez

Behçet hastalığının etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Yaygın olarak kabul edilen görüş; hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerle tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığıdır (30, 31).

1.1.2.1. Genetik Faktörler

Majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir ilişkili gen A (MICA), HLA-B51 ve TNF gibi BH ile ilişkili genler majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde yer almaktadır (32). MHC lokusu, 6. kromozomun kısa kolunda yer alır. İlk kez 1982 yılında Japonya'dan Ohno ve ark. (33), BH ve HLA-B5 arasındaki ilişkiyi göstermiştir. HLA-B5 lokusu, HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır. BH ile ilişkili olan alel, HLA-B51 ya da HLA-B51'in major alt tipi olan HLA-B5101 alelidir (20, 34). HLA-B51 aleli sağlıklı bireylerde % 20, BH'de ise % 50-80 oranında pozitif saptanmıştır (35).

İlk kez 1994 yılında tanımlanan MICA gen ailesi, başlıca gastrointestinal epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. BH'de mukozal lezyonların sık olması ve genin yerleşim yeri nedeni ile MICA'nın BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (36).

Tümör nekroz faktör, inflamatuvar hastalıklarda rol alan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. TNF lokusu, HLA sınıf 3 bölgesindedir. TNF polimorfizmlerinin, MHC ile ilişkili hastalıkların patogenezinde katkıda bulunduğu, bu polimorfizmlerden TNFB2'nin BH'de daha sık görüldüğü ve göz tutulumu olan olgularda kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak, TNFB2'nin

HLA-B51'den bağımsız olmadığı, güçlü bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (31, 37).

İnterlökin-1, TNF gibi, akut ve kronik inflamasyonda önemli rolleri olan bir sitokindir. IL-1 genleri 2. kromozomda yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada, IL-1A -889C aleli ve IL-1A-889/IL-1B+5887 haplotipi ile BH arasındaki ilişki tespit edilmiştir (9). Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) geni (MEFV), faktör V, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), killer inhibitör reseptör (KIR) ve endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) gibi MHC bölgesi dışında yer alan genler, BH ile ilişkili olası rolleri araştırılmış diğer genetik faktörlerdir (32).

1.1.2.2. Isı Şoku Proteinleri

Tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan ısı şoku proteinleri (heat shock protein: HSP), stres proteinleri olarak da adlandırılmaktadır. HSP; ısı, enfeksiyon ve travma gibi çevresel faktörler tarafından uyarılan ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan immünreaktif proteinlerdir (38).

Behçet hastalığı patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile HSP'ler ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyel kaynaklı HSP65'in insandaki karşılığı olan HSP60'ın, BH'de epidermal bölgede, mukokutanöz ülser ve eritema nodozum gibi aktif lezyonlarda yoğun şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (39). Hayvan modellerinde, HSP'nin sıçanların cilt altına inokulasyonunun, diğer semptomlar olmaksızın üveite yol açtığı gösterilmiştir (40).

Bir stres proteini olan $\alpha\beta$ kristalin, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanmaktadır. Parankimal tipte beyin tutulumu olan BH'li olgularda serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$ kristalin antikorları yüksek düzeyde tespit edilmiştir (41). Beyin omurilik sıvısında HSP65 ve $\alpha\beta$ kristaline karşı oluşan immün yanıtın paralellik göstermesi, ortak mekanizmaların etkili olduğunu düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HSP60 ile immün sistemde Th1 sitokin salınımını uyaran Toll-like reseptörlerin (TLR-2, TLR-4) ligand oluşturduğu saptanmıştır (42). Olasılıkla, mikrobiyal ve insan HSP'si arasındaki çapraz reaksiyonun enfeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı kabul edilmektedir (43).

1.1.2.3. Enfeksiyöz Nedenler

1.1.2.3.1. Virüsler

Behçet hastalığının etiyolojisinde araştırılan virüsler arasında; Herpes simplex virüs (HSV), Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, Varisella-zoster virüs, Parvovirüs B19, Human herpes virüs (HHV) 6 ve 7 sayılabilir. Ancak, HSV ile ilgili veriler BH ile olası bir birlikteliği düşündürmektedir. BH'li olgularda, serum anti-HSV1 antikoları yüksek düzeylerde tespit edilmiş ve HSV1 ile birlikte olan dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (44, 45). Farelerde, HSV inokulasyonu sonrası BH benzeri bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir (46). Ayrıca, BH'li olguların genital ve intestinal ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığı gösterilmiştir (47). Parvovirus B19 varlığı da mukokutanöz lezyonlarda tespit edilmiştir (48).

1.1.2.3.2. Bakteriler

Behçet hastalığında, oral aftöz lezyonların olguların % 70'inde ilk bulgu olması nedeniyle, streptokoklar başta olmak üzere oral flora bakterileri en çok araştırılan bakteri grubu olmuştur. Lezyonların dış tedavilerinden sonra artması ve benzatin penisilinin bazı klinik bulguların ortaya çıkışını azaltması, oral floranın patogenezde rolü olabileceğini düşündürmektedir (49). Behçet hastalarının oral florasında, bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı oldukları saptanmıştır (50). *Streptokokus sanguis* partiküllerinin, hastaların periferik kan T hücrelerinden IL-6 ve IFN- γ sekresyonunu ve T hücresi kültürlerinde $\gamma\delta$ T hücrelerinin sayısını artırdığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (51). Oral florada bulunan *Streptokok mutans* suşlarının da BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda, Behçet hastalarının serumlarında bir mikoplazma fermentaz lipoproteini olan makrofaj aktive edici lipopeptid (MALP) –404 tespit edilmiştir. MALP–404 ile HLA-B51'in aynı peptid motifini taşıması ve mikoplazmaların mukozal enfeksiyonlara sebep olması nedeniyle bu bakterinin de BH patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür (52). *Borrelia burgdorferi*, *Streptokokus mitis*, *Streptokokus salivarius*, püstüler cilt lezyonlarında bulunan *Stafilokok aureus*, *Prevotella*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Chlamydia pneumonia* ve *Helicobakter pylori* de hastalığın patogenezinde araştırılan diğer bakterilerdir. Ancak, günümüzde viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye neden olmadığı düşünülmektedir (53).

1.1.2.4. Retinal-S Antijeni

Başlıca retinada bulunan bu antijen, protein yapıda olup immünolojik olarak korunmuştur. Bu proteine karşı immün yanıtın, sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Üveit ile ilişkili en potent otoantijendir. Bu otoantijenin deneysel otoimmün üveite yol açtığı gösterilmiş ve bu nedenle oküler inflamatuvar hastalık için hedef olduğu düşünülmektedir. BH üveti ve benzeri birçok üveitte, bu antijene karşı T hücre yanıtı belirlenmiştir (38, 44).

1.1.2.5. Hücresel ve Hümorale İmmünite

Behçet hastalığında, özellikle hücresel immünite aktivasyonu tespit edilmiş olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda, immün sistemdeki değişikliklerde hücresel immünitenin yanında hümorale immünitenin de etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Paterji reaksiyonunun geç döneminin histopatolojik incelemelerinde, T hücrelerinden zengin infiltrasyonun izlenmesi, T helper (Th) 1 sitokinleri ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artışı ve siklosporin A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması, BH patogenezinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada, CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artış tespit edilmiş ve buna bağlı olarak CD4+/CD8+ T hücre oranının düşük olduğu bildirilmiştir (54).

T hücre reseptörlerine göre, dolaşımdaki T hücrelerin yaklaşık % 95'i alfa/beta ($\alpha\beta$) pozitifdir, CD4 ya da CD8 pozitifliği taşımayan <% 5 oranındaki T lenfositler ise gamma/delta ($\gamma\delta$) pozitiflerdir. CD4+/CD8+ T hücrelerindeki sayısal değişiminin yanında $\gamma\delta$ T hücrelerinin de BH'de arttığı saptanmıştır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin interferon-gama (IFN- γ), TNF- α ve IL-8 gibi sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gösterilmiştir (55, 56). BH'de, T hücrelerinin çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlı oldukları saptanmıştır. Streptokok antijenlerinin, T hücrelerinin aktivasyonu ile IL-6, IFN- γ ve nötrofil fonksiyonlarını artıran peptitlerin üretimine neden oldukları tespit edilmiştir. Benzer şekilde, *E. coli*'den elde edilen peptitlerin de T hücrelerinden IFN- γ yapımını uyardığı gösterilmiştir (51, 57). BH'de monosit aktivasyonunun da önemli rol aldığı saptanmıştır. Monositlerden hastalık

aktivasyonu ile ilişkili TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin üretiminde artış gösterilmiştir (58).

Doğal öldürücü (NK) hücreler, apoptoz yoluyla öldürmenin yanı sıra IFN- γ ve IL-4 gibi sitokinleri salgılayarak kazanılmış immünitelerde de rol alırlar. NK hücre artışının da BH'nin patogeneğinde rol alabileceği düşünülmüştür (59). Ancak, bazı çalışmalarda BH'li hastalarda NK hücrelerinde artış saptanırken, bazı çalışmalarda ise normal ya da daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, NK hücrelerinin BH patogeneindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (60).

Aktif BH'de, IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 tip sitokinleri üreten CD4+ ve CD8+ T hücre artışının yanında, IL-4 ve IL-10 gibi Th2 ilişkili sitokin düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir (5, 61). BH'de birçok kemokin, sitokin ve bunların reseptörlerinin hastalığın patogeneğine ve aktivasyonuna etkileri araştırılmıştır. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, soluble IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve TNF reseptörü (TNFR) bunlardan bazılarıdır. IL-6; makrofajlardan, B ve T hücrelerinden salgılanmakta ve CD8+ hücelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle, IL-6'nın BH immünpatogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (62, 63).

Behçet hastalığında belirlenen diğer bir immünolojik bozukluk ise, nötrofil hiperaktivasyonudur. BH'de kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikallerinin yapımı ve mieloperoksidaz ekspresyonu gibi nötrofil fonksiyonlarında ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon belirteçlerinde artış gösterilmiştir (60). Nötrofil hiperaktivasyonunda, T hücrelerinin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Nötrofil hiperaktivasyonundan, Th1 kaynaklı IL-17, IFN- γ , IL-8 ve TNF- α gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Başlıca aktif CD4+ ve CD8+T hücrelerinden üretilen IL-17'nin nötrofillerin kemotaksisinde rol oynadığı, antijen sunan hücre (APC)'lerden salgılanan IL-18 ve IL-12'nin ise Th1 polarizasyonunu ve nötrofil fonksiyonlarını artırdığı saptanmıştır (64, 65).

1.1.2.6. Endotel Disfonksiyonu ve Oksidatif Hasar

Endotel hücre hasarı veya patolojik aktivasyonu, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, BH'nin en önemli özelliğidir. BH'de klinik olarak hem arteriyel hem venöz sistemde tromboz riski artmıştır. BH, her çapta ve her bölgedeki damarlarda tutulum yapabilen bir vaskülit olmasına karşın, venöz tutulum hastalığın

belirgin özelliğidir. BH, başlıca venöz tutulum ve tromboza eğilim nedeniyle diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır (34, 66, 67). BH’de, tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin-III kompleksi, plazmin-antiplazmin kompleksi, trombomodulin, protrombin ve E-selektin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (68-70). Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (FaktörII) gen (G20210A) mutasyonları, BH’de artmış olarak tespit edilmiştir (71). Yapılan çalışmalarda, trombotik olaylarda etkili olduğu düşünülen fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol, trigliserid ve homosistein düzeylerinin arttığı, antitrombin III, protein C ve protein S düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir (53). BH’de oluşan tromboz, inflamasyonlu damar duvarına yapışık olup pulmoner emboli gelişme riski çok düşüktür. Behçet hastalarında endotel fonksiyonunu, koagülasyon ve fibrinoliz sistemini inceleyen çalışmaların sonuçlarında, farklı düzeylerde dengesizlikler olduğu gösterilmiştir. Ancak, BH’de tromboza eğilimin temel nedeni immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonu olup, bunun BH’ye spesifik bir bozukluk olmadığı, çalışılan bu faktörlerin çoğunun inflamasyona ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de izlendiği kabul edilmektedir (21, 60).

Behçet hastalığında, artmış oksidatif stresin göstergesi olarak süperoksitler, adozin deaminaz (ADA) ve hidrojen peroksit düzeylerinde artış, antioksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak ise süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (38). Endotel hücre hasarı, oto-oksidatif hasara neden olur ve oksijen radikalleri artar (72). L-argininden sentezlenen ve bir serbest oksijen radikali olan Nitrik oksit’in (NO), inflamatuvar ve enfektif olaylarda arttığı gösterilmiştir. NO’nun, BH’nin prognozunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (73). Yine A, C, E ve Beta-karoten gibi antioksidan vitaminlerin BH’de azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (74).

1.1.2.7. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Özellikleri

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen BH’nin, klasik bir otoimmün hastalık olmadığı düşünülmektedir. BH, otoimmün hastalıkların ortak özelliklerini taşımamaktadır. Anti-nükleer antikorların (ANA) negatif olması, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin artmaması ve kadın/erkek görülme oranının eşit olması bunlardan bazılarıdır. Ancak, siklosporin, siklofosomid ve azatioprin gibi klasik

otoimmün hastalıklarda kullanılan ilaçlar BH'de de kullanılmaktadır. Anti-kardiyolipin antikorlar (ACA), anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve anti-endotelyal hücre antikorları (AECA), primer vaskülitlerde üzerinde çalışılan önemli otoantikorlardır. BH'de görülen arteryel-venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun, ACA ile ilişkisi araştırılmıştır. ACA'nın IgM izotipi akut infeksiyonlarda, IgG izotipi ise trombotik olaylarda tespit edilmiştir. BH'de saptanan, ACA IgM izotipi olup trombotik olaylarla korelasyonu saptanmamıştır (44, 75, 76). BH'de AECA, hastaların % 17-50'sinde saptanmıştır. Ayrıca, AECA pozitif olan hastalarda AECA negatif olanlara göre daha fazla oranda aktif hastalık saptanmıştır. AECA ile birlikte, endotelden ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir (77-79).

Behçet hastalığı, otoinflamatuvar hastalıklar ile de benzer özellikler taşımaktadır. Son zamanlarda, BH'nin otoimmün hastalıklardan çok otoinflamatuvar hastalıklara yakın olduğu düşünülmektedir (80, 81). Otoinflamatuvar hastalıklar; tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve özellikle nötrofillerin rol aldığı ve doğal immünite aktivasyonu ile karakterize hastalıklardır. En iyi örneği AAA'dır. BH, tekrarlayan mukokutanöz lezyonlar, inflamatuvar artrit atakları ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile karakterize inflamatuvar yanıt özelliklerinden dolayı otoinflamatuvar hastalıklar içerisinde yer alabilir (81).

1.1.3. Behçet Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları

1.1.3.1. Deri ve Mukoza Tutulumları

1.1.3.1.1. Tekrarlayan Oral Ülserler

Oral ülserler, genellikle BH'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıkar ve bazen sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilir. Hastaların % 1-3'ünde, oral ülser olmaksızın diğer belirtiler görülebilmektedir (82). En sık dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasında, daha nadir olarak ise damak, tonsillalar ve farenkste görülmektedir (28). BH'de görülen oral ülserler sık tekrar etmelerine, çok sayıda ve daha ağırlı olmalarına karşın, görüntü ve yerleşim yeri açısından klasik aftöz ülserlerden pek ayırt edilemezler. Bu ülserler yüzeysel hafif kabarıklık, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserler haline dönüşürler. Morfolojik olarak ülserler;

majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç gruba ayrılırlar. En sık rastlanan form minör form olup, oral ülserlerin % 90'ını oluşturmaktadır (28).

Minör ülserler, 1 cm'den küçük olup üzerleri gri-beyaz bir psödomembranla kaplıdır. Ülserlerin kenarları düzenli olup eritemli bir halo ile çevrilidirler. Genellikle iki hafta içinde skar bırakmadan iyileşmektedirler (28).

Majör ülserler, 1-3 cm çapında olup daha seyrek görülürler. Klinik görünümü minör ülserler şeklinde olmakta ve minör ülserlere göre daha ağırlıdır. Daha sık nüksederler ve daha uzun sürede skar bırakarak iyileşmektedirler (28).

Herpetiform ülserler ise daha nadir görülmektedirler. Çapları 2-3 mm olup çok sayıdadırlar. Mukozaya dağılmış, birleşme eğiliminde olan geniş, yüzeysel erode alanlardır. Kısa sürede skar bırakmadan iyileşirler (28).

1.1.3.1.2. Genital Ülserler

Genital ülserler, asemptomatik bir papül veya püstül şeklinde başlayıp, kısa sürede ağrılı bir ülsere dönüşmekte ve olguların yaklaşık % 75'inde görülmektedir. Genellikle morfolojik olarak oral ülserlere benzerler. Oral ülserlerden farklı olarak, daha uzun sürede iyileşirler, daha az nüksederler, daha geniş ve daha derin yerleşimli olurlar. Karakteristik olarak skar bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotumda, daha nadir olarak peniste görülmektedirler. Kadınlarda, sıklıkla majör ve minör labialarda yerleşirler, vajinal ve servikal lezyonlar nadirdir. Ayrıca inguinal, perianal ve perineal bölgelerde de ülserler görülebilir (28, 83).

1.1.3.1.3. Deri Lezyonları

Deri lezyonları, olguların yaklaşık % 80'inde görülmekte ve hastalığın tanısında son derece önemli yere sahiptirler. Aynı hastada birden fazla lezyon birlikte görülebilir. Bu lezyonlar; eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL), akneiform lezyonlar, yüzeysel tromboflebit ve diğer (piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema multiforme) lezyonlar olmak üzere dört ana başlıkta toplanabilirler (28).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar, olguların yaklaşık yarısında görülmekte ve kadınlarda daha siktir. Özellikle, bacaklar ve ayak bileği çevresinde görülmektedirler. Yine üst ekstremiteler, boyun, yüz ve kalçalarda da görülebilirler (1, 28). Genellikle nükslerle seyreden, birden fazla sayıda, lokal ısı artışına yol açan, ağrılı ve ülserasyon göstermeyen lezyonlardır. Ortalama 2-3 hafta içinde

pigmentasyon bırakarak iyileşmektedirler. Diğer hastalıklara eşlik eden eritema nodozumdan klinik olarak ayırt edilemezler (84).

Akneiform benzeri lezyonlar, genellikle eritemli bir papül olarak başlayıp, 24-48 saat içinde püstül halini alırlar. Hastalığın tanı kriterlerinde yer alan bu püstüllerin steril olmaları önemlidir (84, 85). Çoğunlukla sırt, yüz, ekstremiteler ve göğüste görülmektedirler. Akneiform benzeri lezyonların, akne vulgarisden ayırımında; foliküler yerleşim göstermemesi, özellikle gövde ve ekstremiteler yerleşimi olması ve histopatolojik bulguları önemlidir (84-86).

Yüzeysel tromboflebit, erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir (87). Eritemli, hassas, çizgisel cilt altı nodüller şeklindedir. Önce tromboze olan ven, daha sonra skleroze olma eğilimindedir. Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile tanı konulabilir (88).

Piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema multiforme, hemorajik bül, lökositoklastik vaskülit, fronkül, apse ve subungual hemorajiler nadir görülebilen diğer deri lezyonlarıdır (89, 90).

1.1.3.1.4. Paterji Fenomeni

Behçet hastalığına özgü bir bulgu olan paterji reaksiyonu, bir minör travma sonrası gelişen, derinin nonspesifik hiperaktivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (28). BH'ye özgü olması nedeniyle tanıda yardımcıdır. Paterji fenomeni ilk kez Blobner tarafından, bir iridosiklitli olguda tanımlanmıştır (91). Klasik uygulama şekli; 20 gauge çapında steril bir iğne ucuyla ön kol fleksör yüzünde, 45 derecelik açı ile deriye en az 2 noktadan pikür yapılarak delik açılması şeklindedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar ilerlemesi gerekmektedir. 24-48 saat sonra eritemli halo ile çevrili papül veya püstül oluşumu, paterji testi pozitif olarak değerlendirilir. Endurasyon olmaksızın görülen eritem negatif olarak yorumlanır. Çeşitli cerrahi ve kan alma gibi girişimler sonrasında da paterjik tipte reaksiyon oluşabilir. Yapılan çalışmalarda veriler çelişkili olmakla birlikte, genellikle paterji testi hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde ise negatif veya zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak hastalığın şiddeti ile arasında bir ilişki yoktur. Erkeklerde paterji pozitifliği, kadınlara göre daha güçlüdür (92). Ülkemizde, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde paterji pozitifliği oranı % 50-80 iken, İngiltere ve Amerika gibi ülkelerde paterji pozitifliği pek saptanmamaktadır (93).

1.1.3.2. Göz Tutulumu

Behçet hastalığı seyri sırasında göz tutulumu oranları, farklı popülasyonlara bağlı olarak % 40-60 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada, erkeklerde % 38.1, kadınlarda % 19.8 oranında olup erkeklerde daha ağır seyirli olduğu saptanmıştır. Göz tutulumu, hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık ilk 3 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (1, 28). BH'de görülen göz tutulumu genellikle bilateraldir. Ön ve arka üveyayı tutabileceği gibi tüm üveyayı tutup panüveite de neden olabilir. Çoğunlukla kronik, tekrarlayıcı ve panüveit şeklindedir. BH'nin karakteristik bulgusu hipopiyonlu ön üveit, göz tutulumu olan olguların % 20'sinde görülmekte ve kötü prognozu göstermektedir. Arka üveit ise retinal eksudaya, hemorajilere, papilödeme ve maküler hastalığa yol açabilmektedir. Tekrarlayan ataklar, sineşi ve retinal skar gibi yapısal değişikliklere neden olabilir. Arka üveit, retinal vaskülit ile birlikte hastaların % 25'inden fazlasında görme kaybına yol açmaktadır (1, 28, 86).

1.1.3.3. Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu, olguların % 10-40'ında görülmektedir. Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada, BH'de artrit sıklığı % 39, artralji sıklığı % 16 olarak saptanmıştır (94). En sık tutulan eklemler, dizler, ayak bileği ve el bileği eklemleridir. Diğer eklem tutulumları da nadir olarak görülebilir. Diz eklemleri, % 60 oranında etkilenir ve en sık monoartiküler tutulumla kendini gösterir (94). Artritlerde, eklem aralığında bol effüzyon toplanır, inflamasyon göstergelerinde artış olur ve birkaç ay içinde düzelme gözlenir. Genellikle erozyonlar ve şekil bozuklukları görülmez. Uzamış artrit ataklarına bağlı erozyonlar gelişebilir. Histopatolojisinde, sinoviyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Aşırı plazma hücre infiltrasyonu ve lenfoid follikül oluşumu da görülebilir (95).

1.1.3.4. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığının en ağır tutulum şekli olan nörolojik tutulum, yaklaşık olarak olguların % 5'inde görülmektedir. Nörolojik belirtiler ortalama ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmakta ve erkeklerde daha sık görülmektedir (28). Genel olarak nörolojik tutulum iki grupta sınıflandırılmaktadır. İlk olarak SSS'de fokal veya multifokal parankimal tutulumu yol açan tipidir. Bu tip tutulum 'nöro-Behçet

sendromu' (NBS) ya da 'intra-aksiyal nöro-Behçet sendromu' olarak adlandırılmaktadır. Diğeri ise daha çok intrakraniyal basınç artışı ile uyumlu, sınırlı semptomlar gösteren ve daha çok dural sinüslerin tutulumu ile ortaya çıkan serebral venöz sinüs trombozudur. Nörolojik açıdan daha iyi prognoz gösteren bu tip tutulum, ekstra-aksiyal NBS olarak da adlandırılmaktadır (96, 97). Sık görülen bu iki nörolojik tutulum şekline ek olarak, nadiren nöro-psiko-Behçet sendromu ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Hastaların % 80'inde parankimal tutulum görülmektedir. Parankimal tutulumda daha çok beyin sapı etkilenir, fakat spinal kord tutulumu, meningoensefalit ve hemisferik lezyonlar da görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu piramidal, serebellar ve duysal belirtilerle başvurmaktadır. Yaklaşık % 20 hastada ise baş ağrısı ve papil ödeme neden olan dural sinüs trombozu vardır (1, 28, 86).

1.1.3.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu % 1 oranında tespit edilmiştir. GİS semptomları arasında; ishal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı ve kusma sayılabilir. Bu semptomlara ateş, kilo kaybı ve anemi eşlik edebilir. BH'ye bağlı ülserler, en sık çekum, terminal ileum ve çıkan kolonda yerleşim göstermektedir. Daha az sıklıkta ise özefagus ve mideye lokalize olabilir. Hastalar nadiren pilor stenozu, perforasyon, fistül ve kanama gibi komplikasyonlar ile başvurabilir. Ülserler, tek veya çok sayıda olup, milimetrik veya 2 cm'den daha büyük boyutlarda olabilirler (98, 99).

1.1.3.6. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığı, venöz ve arteriyel sistemdeki her çapta damarları tutabilen bir vaskülitir. Endovasküler ve perivasküler inflamasyon, stenoz, trombüs ve anevrizma oluşumunda rol oynamaktadır. 2319 hastada yapılan bir çalışmada, vasküler tutulum sıklığı % 14.3 olarak tespit edilmiş ve erkeklerde daha sık gözlenmiştir (100). En sık vasküler tutulum yüzeysel ven trombozu olup, bunu derin ven trombozu izlemektedir (100). Derin ven trombozunda, trombüsün damar duvarına güçlü bir şekilde yapışık olması nedeniyle tromboembolik komplikasyonlar çok nadirdir. Derin ve yüzeysel ven trombozlarına ek olarak süperior ve inferior vena kava oklüzyonları, Budd-Chiari sendromu ve dural sinus trombozları BH'nin diğer vasküler tutulumlarıdır (101). Arteriyel tutulum, venöz tutulumuna göre daha az oranda

görülmektedir. Karotis, pulmoner, aorta, iliak, femoral ve popliteal arterler, daha az sıklıkta ise renal arterler de tutulabilmektedir. BH'de koroner arterlerin tutulumuna bağlı akut koroner sendrom, nadir görülebilen diğer bir komplikasyondur. Pulmoner arterlerin büyük proksimal dallarının tutulmasına bağlı anevrizmalar daha sık görülür ve hastalar genellikle hemoptizi ile başvururlar. Pulmoner anevrizmalara bağlı hemoptizinin pulmoner emboliden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Pulmoner emboli düşünülerek verilecek olan antikoagülan tedavi, anevrizmalı hastalarda ölüme yol açabilir (101, 102).

1.1.4. Behçet Hastalığının Tanısı

Spesifik bir test ve laboratuvar tetkik yöntemi olmadığından, BH tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Duyarlılığı % 91, özgüllüğü ise % 96 olan, 1990 yılında belirlenmiş Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group-ISG) kriterleri tanıda kullanılmaktadır (Tablo 1). ISG kriterlerine göre, tekrarlayan oral ülserlerin yanında diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. % 3 kadar olguda oral ülser olmayabilir bu nedenle bazı yazarlar tarafından BH tanısı için oral ülserin şart olmadığı bildirilmektedir (103).

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu BH Tanı Kriterleri (103).

Tekrarlayan oral ülserler	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform ülserler
Tekrarlayan genital ülserler	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen genital ülser veya skar
Göz Bulguları	Oftalmolog tarafından tanı almış inflamatuvar göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusda hücre görülmesi veya retinal vaskülit)
Deri Bulguları	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen, ENBL, psödofollikülitler, steroid tedavisi altında olmayan yetişkin hastalarda hekim tarafından saptanan papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar
Pozitif Paterji Testi	Ön kola 20 gauge çapında steril iğne ucunun deriye 5 mm batırılmasından 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilen papül veya püstül oluşumu

1.1.5. Prognoz

Alevlenme ve remisyon ile seyreden BH, kronik seyirli bir hastalıktır. Alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti zamanla azalmaktadır (104). Oküler ve SSS tutulumu, BH'de ana prognostik faktörlerdir. Parankimal tutulumlu nöro-Behçet sendromu kötü prognoz göstergesidir. Non-parankimal tutulumlu nöro-Behçet hastalığının prognozu ise daha iyidir (105). Vasküler tutulumun prognozu kötüdür. Dural sinüslerde, vena kava süperior ve inferiorda tromboz ve Budd-Chiari sendromu kötü prognoz göstergesidir (101). Erkek cinsiyet ve erken hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti ile ilişkilidir. BH, genç erkek yetişkinlerde daha şiddetli seyretmektedir (106). Genç erkeklerde rastlanan arter anevrizma rüptürü, trombotik olaylar ve barsak perforasyonu ölüme neden olabilmektedir (104).

1.1.6. Behçet Hastalığı Tedavisi

1.1.6.1. Lokal Tedaviler

Oral ülserlerin tedavilerinde sıklıkla topikal kortikosteroid içeren kremler veya gargaralar (20 ml su içine 5 mg prednizolon günde 4 kez) kullanılmaktadır. Genital ülserler de benzer şekilde topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermektedir. Topikal sukralfat süspansiyonu, oral ülserler için alternatif bir lokal tedavi yöntemidir (28). Geniş oral ve genital ülserler, ülser tabanına komşu mukozaya intralezyoner 10 mg/ml triamsinolonasetonid enjeksiyonu ile tedavi edilebilir. Lidokain jel (% 2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu ve amleksanoks (% 5) oral ülser tedavisinde kullanılan diğer lokal tedavi ajanlarıdır (107). 250 mg'lık tetrasiklin kapsülü 5 ml su içinde eritilip 2 dk ağızda gargara yapılarak yutma şeklinde günde 4 kez uygulanabilir (108). Üveit ve oküler inflamasyon gibi durumlarda ise kortikosteroid içeren damlalar ve topikal midriyatikler birlikte kullanılmaktadır (107).

1.1.6.2. Sistemik Tedaviler

1.1.6.2.1. Kolşisin

Kolşisin, BH'de en yaygın kullanılan ilaçtır. Kolşisin, acı çiğdem bitkisi (*Colchicum autumnale*)'den elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisinin % 25-50'si jejunum ve ileumdan emilir. Oral alındıktan sonra lökositlerde birikir ve 10 gün kadar kalır. Kolşisin, karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi yolu ile demetilize

olduktan sonra 2 ve 3 demetil kolşisin oluşur ve enterohepatik dolaşıma katılarak 6 saat sonra ikinci kez plazmadaki en yüksek değerlere ulaşır. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve TNF- α , lökotrien-B₄, siklooksijenaz-2 aktivitesini ve prostaglandin E₂'yi baskılar (109). Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisin, eritema nodozum ve artralji tedavisinde etkili bulunurken, göz tutulumu, orogenital ülser ve sinovitte etkili bulunmamıştır (110). Daha sonra yapılan daha büyük bir çalışmada ise özellikle kadınlarda kolşisin tedavisi ile mukokutanöz ve eklem semptomlarında iyileşme gösterilmiştir (28). Günde 1-2 mg dozunda kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Kolşisinin yan etkileri arasında; bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi yer alır. Granülositopeni, trombositopeni ve aplastik anemi ise diğer nadir görülebilen hematolojik yan etkileridir (28, 107).

1.1.6.2.2. Azatioprin

Azatioprin, 6-merkaptopurin'in ön ilacıdır. Yapılan kontrollü çalışmalarda, 2.5 mg/kg/gün dozunda, hastalarda üveit ataklarını azalttığı, göz tutulumunu önlediği ve görme keskinliğini 2 yıl süre ile koruduğu gösterilmiştir. Tedavi süresince oral aft, genital ülser, artrit ve derin ven trombozu gelişimini engellemektedir. Yararlı etkisi ilaç başlandıktan 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Günlük dozun 200 mg/gün'ü aşmaması önerilir. Azatioprin, tiopurin metil transferaz enzim eksikliği olanlarda, pansitopeni ve ciddi toksisiteye yol açar. Tedavi süresince hastalarda düzenli olarak tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlemi yapılmalıdır (111).

Azatioprin ile siklosporin A, kortikosteroidler ve infliksimab kombine edilebilir. IFN- α ile birlikte kullanımı lökopeniye neden olabilir (112).

1.1.6.2.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, BH'nin mukokutanöz, göz, nörolojik tutulumları ve ilerleyici tromboflebit gibi birçok klinik belirtisinde tek başına veya immünsüpresif ilaçlar ile birlikte kullanılmaktadır. SSS ve pulmoner arter tutulumu olan hastalarda 1 g pulse intravenöz (iv) steroid tedavisi; üveit ataklarının kontrolünde ise oral 40-60 mg/gün dozunda kullanılabilir (113). Ancak, kortikosteroidler akut alevlenmeler üzerinde etkiliyken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Kortikosteroid tedavisi altında hastalık

ilerleyebildiği için, bu ilaçların hastalığın kronik ve geç sekellerinde etkili olmadığı düşünülmektedir (107).

1.1.6.2.4. Siklosporin

Siklosporin hızlı etki göstermekte ve özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılmaktadır. 2-5 mg/kg/gün dozunda görme keskinliği ve mukokutanöz lezyonları iyileştirmede etkilidir (113). Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetini ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan kontrollü bir çalışmada, hastalığın başlangıcında siklofosfamidden daha etkili bulunmuştur. Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı, özellikle hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Siklosporin BH'de nörolojik tutulumun gelişimini hızlandırabilir, bu nedenle SSS tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanımı önerilmemektedir (114, 115).

1.1.6.2.5. Takrolimus

Siklosporin gibi bir kalsinörin inhibitörü olup, benzer şekilde immünsüpresif etkiye sahiptir. Göz tutulumu olan BH'li olgularda, doza bağımlı etkinliği artarken, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperglisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi yan etkiler de gelişebilmektedir (107). BH ve üveiti olan 8 hastada yapılmış bir çalışmada, 5 hastanın takrolimus tedavisinden yararlandığı gözlenmiştir (116).

1.1.6.2.6. Siklofosfamid

Alkileyici bir ajan olan siklofosfamidin ağır posterior üveit, nörolojik ve büyük damar tutulumu olan BH'li olgularda, ayda bir kez iv olarak 1000 mg uygulanması etkili bulunmuştur (107, 117). Lökopeni, trombositopeni, anemi, alopesi, hemorajik sistit, infertilite, bulantı-kusma, uzun süreli yüksek doz kullanımına bağlı interstisyel pulmoner fibroz gelişimi ve sekonder malignite riskinde artış yan etkileri arasında yer almaktadır. Siklofosfamid, oral ülser ve göz tutulumu olan hastalarda steroidle kombine olarak kullanılabilir (107).

1.1.6.2.7. İnterferon-alfa

İnterferon alfa (IFN- α), bir sitokin olup, antiviral, immünmodülatör, antiproliferatif ve antitümöral etkilere sahiptir. BH'de başlıca göz tutulumu olan hastalar olmak üzere, mukokutanöz ve eklem tutulumlarında etkilidir. Genellikle,

tedaviye başlandıktan iki hafta sonra yanıt alınmakta, tam remisyona ise 4-6 haftada elde edilmektedir. Optimum tedavi süresi belli olmamakla birlikte, ilaç kesilince nüks görülebilmektedir. Nüks olan olgularda, tedavi tekrarlandığında etkinin devam ettiği görülmektedir. IFN- α , orta ve yüksek dozlarda etkilidir. Uzun süreli remisyona yüksek dozlarda elde edilmiştir. Kötter ve ark. (118), günlük 6-9 milyon ünite (MÜ) dozlarla başlanıp, daha sonra dozun 4.5 MÜ'ye düşülüp, 4 hafta süreyle kullanılmasını, takiben idame doz olan haftada 3 kez 3MÜ ile tedaviye devam edilmesini önermektedir. Psöriazis tanısı olan hastalarda, IFN- α kullanımı psöriazisin şiddetlenmesine yol açabilir. Depresyon ve psikoza olan hastalarda IFN- α tedavisi tercih edilmemelidir. Grip benzeri tablo, alopesi, lökopeni ve diyare başlıca yan etkileri arasındadır. Yayınlanan serilerde IFN- α 2a, IFN- α 2b'ye göre daha etkili bulunmuştur (118). IFN- α azatioprin ile kombine edildiğinde lökopeniye yol açabilir (112).

1.1.6.2.8. Talidomid

Talidomid, 1954 yılında sentez edilmiş ve 1956 yılında ise kullanıma girmiştir. Teratojenik etkisi nedeniyle uzun süre kullanımdan kaldırılmıştır. Birçok mekanizma ile immünmodülatör etki göstermektedir. Nötrofil fagositozunu, lökosit ve monosit kemotaksisini engellemektedir. Th1 ve Th2 yanıtını önler, CD4 sayısını azaltır, CD8 sayısını artırır ve IgM oluşumunu engeller. TNF- α , IL-8 ve IL-12'yi baskılar; IL-2, IL-4, IL-5 ve IFN- γ 'yı artırır (119, 120). Bazı çalışmalarda, oral talidomidin şiddetli orogenital ülserlerde ve papülopüstüler lezyonlarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. BH'deki etki mekanizmasının, dolaşan immün kompleksler ve nötrofil kaynaklı sitotoksitesiyi düzenlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Teratojenite ve periferik nöropatiye sebep olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (116).

1.1.6.2.9. Tümör Nekroz Faktör- α İnhibitörleri

Prednizolon ile diğer immünsüpresif ilaçlara yanıt vermeyen oküler tutulumu olan BH'li olgularda, infliksimab tedavisi ile 7 gün içinde tam remisyona sağlandığı gösterilmiştir (121). Konvansiyonel immünsüpresif tedavi alan 33 hasta ile bu tedavilere cevap alınamayan ve infliksimab ile tedavi edilen 10 hastanın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, infliksimab tedavisi nüks sıklıklarını azaltmada ve görme keskinliğini korumada etkili bulunmuştur (122). Genellikle uzun

sürelî remisyon elde edilememekte ve tedavi kesilince nüksler oluşmaktadır. Nüksler, tedavi kesildikten 8 hafta sonra görülmektedir (123, 124). TNF antagonistleri, BH'nin oküler tutulumunda birinci seçenek olarak önerilmemektedir. Görme keskinliğinin çok azaldığı olgularda ve tedaviye yanıt alınamayan durumlarda önerilmektedir (125). SSS tutulumu olan hastalarda da etkili bulunmuştur (126).

Mukokutanöz tutulumu olan 40 erkek hastada yapılan bir çalışmada; haftada 2 kez 25 mg dozunda etanersept kullanımının, oral ülser, papülopüstüler lezyon ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir (127).

1.1.6.2.10. Dapson

Belirgin antiinflamatuvar özelliği olan antiinfektif bir ilaçtır. Özellikle, BH'nin mukokutanöz semptomlarının tedavisinde etkilidir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; günlük 100 mg dapson tedavisi ile oral ve genital ülserlerde belirgin iyileşme saptanmıştır. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (28).

1.1.6.2.11. Pentoksifilin

Hücre reseptörleri aracılığı ile hücre fonksiyonlarını düzenler. Fagositlerin ürettiği TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltıp, nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Pentoksifilin kolşisin ile birlikte kullanımında, orogenital ülserlerde % 50 oranında iyileşme gözlenmiştir. Günde 3 kez 400 mg dozunda kullanılmaktadır (128).

1.1.6.2.12. Levamizol

Bir antihelmintik ilaç olan levamizolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünitede rol aldığı düşünülmektedir. İmmünmodülatör etkisi nedeniyle özellikle orogenital ülserlerde, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlarda olumlu etkileri gösterilmiştir (129).

1.1.6.2.13. Metotreksat

Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli mukokutanöz belirtilerde, haftalık 7.5-20 mg dozlarında, 4 hafta ve üzerinde metotreksat kullanımının olumlu etkisi tespit edilmiştir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastrointestinal ülserler ve böbrek yetmezliği önemli yan etkileri arasındadır (130).

Tablo 2. The European League Against Rheumatism (EULAR)'ın Behçet Hastalığı Tedavi Önerileri (131)

- Posterior segmenti etkileyen üveiti olan bir hastada azatioprin ve sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır.
 - Eğer hastanın görme keskinliğinde 10/10 üzerinden 2 puanlık azalma ve/veya retinal tutulum (retinal vaskülit veya maküler tutulum) buna eşlik ediyorsa, siklosporin-A veya infliximab ile azatioprin ve kortikosteroidler birlikte kullanılmalıdır. Diğer alternatif bir tedavi olarak ise IFN- α , kortikosteroidlerle birlikte veya tek başına kullanılabilir.
 - Büyük damar tutulumu olan hastalarda kesin bir veri olmamakla birlikte, akut derin ven trombozu olan hastalarda kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin kullanılmalıdır. Pulmoner arter ve periferik arter anevrizmaları olanlarda siklofosfamid ve kortikosteroidler kullanılmalıdır.
 - Derin ven trombozu tedavisinde veya arteriyel lezyonların tedavisinde antikoagülan, antitrombotik veya fibrinolitik ajanların etkinliği konusunda yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır.
 - Gastrointestinal tutulumu olan hastaların tedavisi konusunda kanıta dayalı tedavi bulunmamaktadır. Sülfasalazin, kortikosteroidler, azatioprin, TNF antagonistleri ve talidomid acil durumlar dışında, cerrahi girişim öncesinde denenmelidir.
 - BH artritinin çoğunluğu kolşisin ile tedavi edilebilir.
 - Merkezi sinir sistemi tutulumu için kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Parankimal tutulumu olan hastalarda kortikosteroidler, IFN- α , azatioprin, siklofosfamid, metotreksat ve TNF- α antagonistleri kullanılmalıdır. Dural sinus trombozunda kortikosteroidler kullanılmalıdır.
 - Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda intraoküler inflamasyon olmadıkça siklosporin kullanılmamalıdır.
-

1.2. İnterlökin-33 (IL-33)

1.2.1. IL-33'ün Yapısı ve Keşfi

İnterlökin-33 (IL-1F11), güçlü biyolojik aktivitesi olan IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi sitokinleri içeren IL-1 ailesinin tanımlanan 11. üyesidir. IL-33 geni, ilk kez 2005 yılında IL-1 ailesi üyelerinin hesaplamalarından elde edilen bir veritabanı araştırması sonrası, Schmitz ve ark. (10) tarafından tanımlanmıştır. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik olaylara karşı konak yanıtını düzenledikleri bilinmektedir (132). IL-33, önceleri subaraknoid kanama sonrası serebral arter vazospazmında artan DVS27 geni

ve endotel hücrelerinden eksprese edilen nükleer faktör (NF- κ B) olarak tanımlanmıştır (133). IL-33 insan ve fare genleri sırasıyla 9. (9p24.1) ve 19. (19q1) kromozomlarda yer almaktadır. IL-33, IL-1 ve IL-18 gibi, 30 kDa'lık pro-IL-33 olarak üretilmekte ve kaspaz-1 enzimi tarafından parçalanarak 18 kDa'lık olgun forma dönüştürülmektedir. İnsan ve fare IL-33'ü, sırasıyla 270 ve 266 amino asitten oluşmakta ve aminoasit diziliminin % 55'i benzerdir (10).

1.2.2. Ekspresyonu ve Doku Lokalizasyonu

İnterlökin-33 mRNA mide, akciğer, SSS, kalp, sinovyum, tonsilla, deri ve tükrük bezleri gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyomyositler, epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, adipositler, dendritik hücreler ve aktive makrofajlardan eksprese edilmektedir (134, 135). Yapılan bir çalışmada tümör dokusunda da tespit edilmiştir. İlginç olarak, çoğu hücrelerde IL-33'ün hücrel lokalizasyonu sitoplazmik olmaktan çok, nükleer yerleşimlidir (134).

1.2.3. IL-33 Reseptör ve Sinyalleri

İnterlökin-33, ST2 reseptörü (IL-1R4) için ligand olarak tanımlanmıştır (10). ST2 reseptörü, Toll-like reseptör (TLR) / IL-1R (TIR) süper ailesine ait IL-1R ailesinin bir üyesidir. ST2 geni; membran-bağlı reseptör (T1/ST2 veya ST2L), çözümlü fonksiyonel grup (sST2) ve varyant ST2 olmak üzere üç izoformu kodlamaktadır (136).

İnterlökin-1 ailesinin üyeleri, benzer nükleotid dizilerine sahip oldukları için, IL-1R reseptör ailesine bağlanarak, benzer biyolojik etkiler göstermektedir. 1998 yılında, ilk kez, ST2'nin Th2 hücrelerinden eksprese edildiği Th1 hücrelerinden ise eksprese edilmediği belirlenmiş ve ST2 spesifik bloke edici antikörlerin veya çözümlü (soluble) sST2'nin, Th2 hücre yanıtını azalttığı bildirilmiştir (137-139).

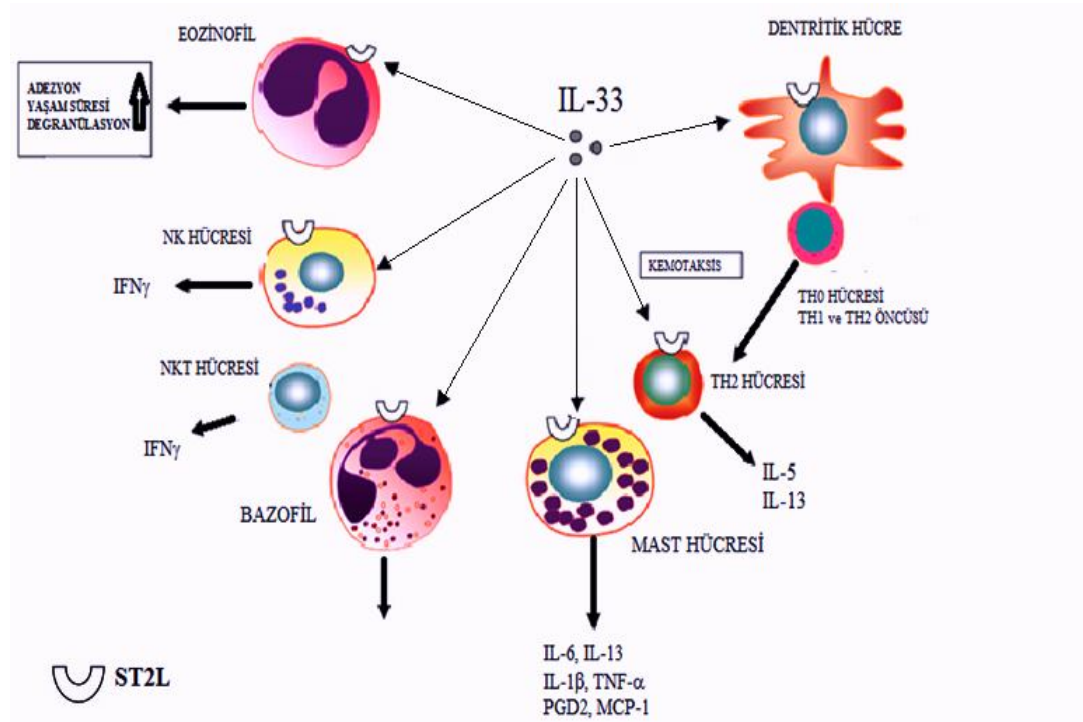
İnterlökin-33, ST2 ve IL-1R aksesuar protein (IL-1RAP)'tan oluşan bir heterodimerik reseptör kompleksine bağlanır ve IL-1RAP'ın TIR alanı üzerinden sinyale neden olur. Myeloid farklılaşma birincil yanıt proteini 88 (MyD88), IL-1R bağımlı kinaz 1 (IRAK1) ve IRAK4 reseptör kompleksi oluşumunu sağlar. Mekanizması tam olarak tanımlanmamış bu karmaşık aktivasyon, en az iki bağımsız yoldan etki etmektedir. Birinci yolak olan fosfolipaz D-sfingozin kinaz ile Ca^{2+}

salınımı ve sonrasında nükleer faktör-kappa B (NF-kB) aktivasyonu yolağıdır. Bu yolak, aynı zamanda immünglobulin E (IgE) aracılı mast hücrelerinin degranülasyonu ve hücreler tarafından IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF, CXC kemokin ligand 2 (CXCL2), CC-kemokin ligand 2 (CCL2), CCL3, prostaglandin D2 ve lökotrien B4 üretimi için gereklidir. İkinci yolak ise mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yolağıdır. Bu yolak, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz 1 (ERK1 veya MAPK3 olarak bilinir), ERK2 (MAPK1 olarak da bilinir), p38 (MAPK13 olarak da bilinir) ve JUN N-terminal kinaz-1 (JNK1, aynı zamanda MAPK8 olarak da bilinir) aktivasyonuna neden olur. Bu iki yolak, sitokin ve kemokin sentezi için gen ekspresyonu üzerine sinerjik olarak hareket etmektedir. sST2, yem reseptör olarak, doğrudan IL-33 ile bağlanarak IL-33'ün etkisini inhibe etmektedir (140-142).

1.2.4. Hücresel Hedefleri

İnterlökin-33, transkripsiyonel özellikleri olan bir hücre içi nükleer faktör ve proinflamatuvar sitokin şeklinde hareket eden iki fonksiyonlu bir protein olarak düşünülmektedir. IL-33, çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen membran ST2 reseptörlerine bağlanır. İlk olarak T hücrelerinde araştırılan ST2'nin, Th2 hücrelerden eksprese edildiği, Th1 hücrelerden ise eksprese edilmediği belirlenmiştir (137). IL-33'ün, Th2 hücreleri için hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak kemoatraktan olması, Th2 hücrelerin mobilizasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. IL-33, naturel killer (NK) ve T hücrelerinin bir alt grubu olan invaryant NK (NKT) hücreleri tarafından üretilen IL-4 ve Th2 tipi sitokinlerin üretimini artırmaktadır (13). Aynı zamanda, IL-33 özellikle IL-1, IL-6, IL-13 ve TNF gibi pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin, mast hücreleri üzerine indükleyici etkisini güçlendirmektedir. Mast hücrelerinin IgE tarafından degranülasyonunu, mast hücre olgunlaşmasını ve yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (143). IL-33'ün hedef hücreleri arasında bazofiller de yer almaktadır. IL-33'ün bazofilleri uyarması ile bazofillerin adezyonu, integrin ekspresyonunu, kemotaksisi, degranülasyonu ve yaşam sürelerini artıran IL-4, IL-6 ve IL-13 gibi çeşitli sitokin ve kemokinleri artırdığı gösterilmiştir (13). IL-33'ün, *in vivo* kuvvetli eozinofiliye neden olduğu bildirilmiştir. Eozinofilleri aktive ederek, IL-8 ve süperoksit üretimini, eozinofil adezyon molekülleri ekspresyonunu ve yaşam sürelerini artırdığı belirlenmiştir (144). Mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofillerin alerjik yanıtlar için önemli rolleri

dikkate alındığında, bu bulgular IL-33'ün alerji, astım ve septik şokta önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. Diğer myeloid seri hücrelerinin aktivasyonu ve olgunlaşmasında da IL-33'ün rol aldığı bildirilmiştir. Lipopolisakkarid ve lipoteikoik asit verilen farelerde, IL-33'ün makrofajlar tarafından TNF üretimini artırdığı gösterilmiştir (145). IL-33'ün, IL-13 aracılı makrofaj aktivasyonunu güçlendirip solunum yolu inflamasyonuna katkıda bulunan CCL17 ve 24 üretimini artırdığı tespit edilmiştir (146). Dendritik hücreler (DH), düşük düzeylerde ST2 eksprese ederler, ancak, IL-33'ün DH'de MHC sınıf II molekülleri ve eş uyarıcı molekül CD86'nın hücre yüzey ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır (147). Farelerde dendritik hücreler, kemik iliğinde olgunlaşmamış T hücrelerin (Th0) Th2 yönünde farklılaşmasını aktive etmektedir (147). Aynı zamanda, IL-33 CD4+ Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-5, IL-6 ve IL-13 aracılığıyla DH'nin aktivasyonunu artırmakta ve böylece dolaylı olarak da etki göstermektedir. IL-33, çeşitli immün hücrelere etki ederek geniş bir yelpazede hastalıkları etkileme potansiyeline sahiptir (148). IL-33'ün hücrel yanıtı, aşağıda şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 1) (149).



MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, PGD2: Prostaglandin D2, IFN- γ : İnterferon gama, NK: Natural Killer, NKT: Doğal öldürücü T hücre, IL: İnterlökin

Şekil 1. Ekstraselüler IL-33'ün hücrel yanıtının şematik diyagramı (149).

1.2.5. Hastalıkta IL-33'ün Rolü

Farelerde, IL-33'ün sistemik uygulanması güçlü bir Th2 yanıtı uyarmıştır (10). Farelerde splenomegali, eozinofili ve Th2 ilişkili sitokinler, total IgE ve IgA düzeylerinde artışın eşlik ettiği, bağırsaklarda ve akciğerlerde ciddi patolojik değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca, sistemik IgE ve IL-33'ün birlikte uygulanmasının, farelerde anaflaksiye yol açtığı bildirilmiştir (150). IL-33, IL-5 tarafından uyarılan okside-LDL antikor üretimini artırarak, ateroskleroz gelişimini azaltmaktadır (151). Ek olarak, fibroblast-kardiyomiyosit etkileşimini artırarak, IL-33'ün kalp yetmezliğinde de yararlı rolü olduğu bildirilmiştir (135). Başka bir çalışmada (152), IL-33'ün Th2 yanıtlarının indüksiyonu yoluyla barsakların nematodlardan temizlenmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde IL-33 nükleer ekspresyonunun, tümör dokusunda ve iyileşmeyen yaralarda azaldığı saptanmıştır. Anjiyogenik veya inflamatuvar uyarılarla IL-33 ekspresyonunun azalması, IL-33'ün endotel hücre aktivasyonunda ve anjiyogenezde olası rolünü işaret ediyor olabilir (153). IL-33, karaciğer fibrozunda rol oynayabilir. Farelerde ve insanlarda fibrotik karaciğer dokusunda, IL-33 mRNA ekspresyonunda artış saptanmış ve bunun da proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatik stellat hücrelerde arttığı bildirilmiştir (154). IL-33 mRNA, insan adipositlerinde üretilmekte ve TNF- α tarafından üretimi artmaktadır. TNF- α düzeyinin obezitede yüksek düzeyde olması, IL-33'ün olası rolünü düşündürmektedir (155). Farelerde yapılan başka bir çalışmada (156); IL-33 ile IL-5, IL-10 ve IL-13 üretiminin uyarıldığı ve adipogenik gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Obez diyabetik farelere rekombinant IL-33 verilmesi ile açlık glukoz düzeyinde ve şişmanlıkta azalma, glukoz ve insülin toleransında iyileşme izlenmiştir (156). Kronik alerjik konjonktivite, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IL-33 mRNA'nın konjonktiva epitelinde artmış olması, patofizyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir (157). IL-33 mRNA düzeyleri, atopik dermatitli hastalarda, inflamasyonu olmayan kontrol grubuna göre, daha yüksek bulunmuştur (150). CD4⁺ Th2 hücrelerin, deneysel alerjik solunum yolu inflamasyonunda ve astımda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (158). Membran bağımlı ST2 (ST2L)'nin, özellikle Th2 hücreleri ve astım patofizyolojisinde son derece önemli katkısı olan mast hücrelerinden ekspresyonu göz önüne alındığında, ST2/IL-33 yolunun katkısı düşünülebilir. Akut alevlenmesi olan astım hastalarında sST2

düzeyleri yüksek saptanmıştır (158). Birçok deneysel çalışmada, IL-33'ün antijen ilişkili solunum yolu inflamasyonunda katkısı olduğu belirlenmiştir. Farelerde anti-IL-33 antikor uygulamasının, Th2 aracılı antijen odaklı yanıtı engellediği ve astım gelişimini önlediği gösterilmiştir (159). Ülseratif kolitte, kolon epitel hücrelerinde IL-33 mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (14). Deneysel artrit modellerinde, ST2'nin artrit patogenezindeki rolü gösterilmiştir (160). Sistemik Lupus Eritematoz (SLE) hastalarında, serum IL-33 düzeyi, sağlıklı kontrol ve RA grubu ile karşılaştırılmış, kontrol grubuna göre yüksek, RA grubuna göre düşük bulunmuştur (161). Sistemik skleroz (SSc) hastalarında da IL-33 düzeyi yüksek bulunmuş (162) ve IL-33 düzeyinin artışı ile cilt tutulumu ve pulmoner fibroz şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle, IL-33'ün SSc hastalarında kutanöz ve pulmoner fibroz üzerine rolü olasıdır (162).

1.2.6. Genetik Polimorfizmler

Proteinleri oluşturan aminoasit kodları, kromozomlardaki genlerde bulunmaktadır ve genler karmaşık bir yapıya sahiptirler. Gende, aminoasit kodlanan bölgeye ekzon denilmektedir. Ekzonlar, aminoasit kodlamayan DNA dizileri olan intron'larla kesintiye uğrar. DNA'nın 5' ucunda transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeye ise promoter adı verilmektedir. Genin sonunda bulunan 3'UTR (3'ucu okunmayan bölge) bölgesi ise mRNA kalıcılığını etkileyerek, protein üretimi kontrolünü sağlar (163).

Diploid canlılar, aynı genin ebeveynlerden gelen iki ayrı alelini taşırlar. Bu aleller birbiri ile aynı ise homozigot, farklı ise heterozigot olarak tanımlanmaktadır (163).

Aynı genin DNA dizisindeki değişiklikler, polimorfizm olarak adlandırılır ve genellikle bir genin toplumda % 1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan alellerini tanımlamada kullanılır. Daha az sıklıkla rastlanan aleller ise mutasyon olarak adlandırılır. Polimorfizmler baz eksilmesi (delesyon), bir veya daha fazla bazın katılması (insersiyon) veya bir bazın başka bir baz ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu oluşmaktadır (163).

Polimorfizmler 2 grup olarak değerlendirilebilir:

1. Tek nükleotid polimorfizmi (TNP) (Single Nucleotide Polymorphism/SNP)
2. Kısa DNA dizilerinin tekrarı

Tek nükleotid polimorfizmi, en sık saptanan polimorfizm olup, tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelmektedir. Yaklaşık her 1000 bazda bir görülebilmektedir. TNP'ler, molekülün ekspresyonu veya protein yapısında değişikliklere yol açarak protein fonksiyonunu etkileyebilirler (163).

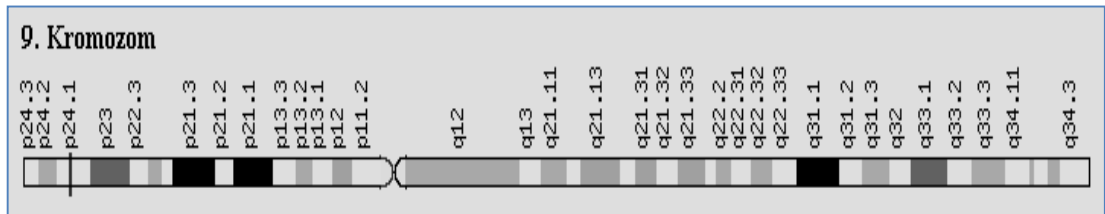
1.2.7. Polimorfizmlerin Önemi

Polimorfizmin etkisi, polimorfizmin yerleşim yerine göre değişmektedir. Ekzon bölgesinde meydana gelen değişiklik, protein dizisini etkileyerek, proteinin yapısı ve fonksiyonunu değiştirebilir. Ek olarak, proteini kodlayan bölgelerin dışında, genin sonundaki düzenleyici bölgede veya intronik dizilerde de nükleotid değişiklikleri olabilir. Genin promoter bölgesinde, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için uygun DNA motifleri yer almakta ve bu bölgede meydana gelen değişiklikler transkripsiyon faktörlerinin bağlanma etkinliklerini bozabilir. Böylece, genin transkripsiyon aktivitesi artabilir veya azalabilir. 3'UTR bölgesi ise mRNA kopyasının kalıcılığı ve dayanıklılığını etkiler. Bu bölgedeki polimorfizmler, mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını etkileyerek, protein sentezi miktarının değişmesine yol açabilir (163).

Polimorfizm ve hastalık ilişkisini inceleyen araştırmalarda, hasta ve kontrol grubunun etnik kökeni önemlidir. Çünkü, genetik çeşitlilik farklı etnik gruplarda farklı alel frekanslarının ve farklı hastalık risklerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (163).

1.2.8. IL-33 Gen Polimorfizmleri

İnterlökin-33 geni, 9p24.1 kromozom bölgesinde lokalize olup, 6.215.809-6.257.983 bazları arasında 42.175 bazı içermektedir (164) (Şekil 2).



Şekil 2. IL-33 geni lokalizasyonu

Son on yıl içinde elde edilen verilerde, AH riskinin IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerdeki genetik varyasyonlardan etkilendiği bildirilmiştir. Beyaz ırk vaka-kontrol çalışmalarında, IL-33 genindeki üç intronik (rs1157505, rs11792633 ve rs7044343) tek nükleotid polimorfizminin AH gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca, fonksiyonel çalışmalar sonucunda, amiloid- β 40 (A β 40) peptid salınımında belirgin azalmaya yol açan bu polimorfizmin, non-Apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 AH olgularının beyinde daha düşük serebral amiloid anjiyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17, 18). IL-33 kromozom varyantları ve frekansları, çeşitli etnik gruplarda farklı olabilir. Bu polimorfizmlerden rs1929992 polimorfizminin ise alerjik rinit gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 17). Çalışmamızda IL-33 gen polimorfizmlerinden; rs1929992 (6.251.588. bazda timin yerine sitozin T>C) ve rs7044343 (6.254.208. bazda sitozin yerine timin C>T) incelenmiştir.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada serum IL-33 düzeyi ve IL-33 gen polimorfizmlerinin BH etiyopatogenezindeki olası rolü araştırılacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri BH tanılı 143 hasta ve 158 sağlıklı gönüllü alındı. BH tanısı, ISG kriterleri (103) ile konuldu. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma konusunda bilgilendirilerek, yazılı onamaları alındı. Tüm katılımcıların anamnezleri alınarak, sistemik ve romatolojik fizik bakıları yapıldı. BH tanılı hastalara paterji testi yapılarak, 24-48 saat sonra papülopüstüler lezyonlar açısından değerlendirildi. Tüm BH tanılı hastalar, göz tutulumları açısından, bir göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi.

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰-09⁰⁰ saatleri arasında alındı. Rutin biyokimyasal değerler, Olympus AU 600 Otoanalizörde, Olympus kitler (Olympus Corp, Tokyo-Japan) kullanılarak aynı gün çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) klasik Westergren ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi immünoturbidimetrik (Schiapparelli Biosystems, Netherlands) yöntemler ile ölçüldü.

Serum IL-33 düzeyi analizi için 2 ml kan alınarak, 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi.

IL-33 gen polimorfizmlerinin saptanması için, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere 2 ml kan örnekleri alındı. Kan örnekleri çalışılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı.

Serum IL-33 düzeyi, uygun ticari kit (Bender MedSystems GmbH, Viyana, Avusturya) kullanılarak, üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

İnterlökin-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs7044343 için DNA dizi analizleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden, RTA laboratuvarları Genomik DNA izolasyon kiti ile aşağıda sıralı işlemler uygulanarak DNA izole edildi.

- 1) 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpün dibine 20 µl proteinaz K eklendi.
- 2) 200 µl örnek eklendi.

- 3) 250 µl solüsyon B eklenip 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- 4) Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak 65°C'de 15 dakika inkübe edildi.
- 5) 200 µl etanol (% 96-100) eklenip, 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- 6) Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
- 7) 6.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren alttaki tüp atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 8) 700 µl solüsyon W1 eklenerek, 6.000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı atılarak, kolon tekrar aynı tüpe yerleştirildi.
- 9) 700 µl solüsyon W2 eklenerek, 10.000 x g'de 30 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı atılarak, kolon tekrar aynı tüpe yerleştirildi.
- 10) 14.000 x rpm'de 30 saniye santrifüj yapıldı.
- 11) Spin kolon steril 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpe transfer edildi.
- 12) 70°C'de ısıtılmış 200 µl solüsyon E eklenerek, oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi. 14.000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 13) Spin kolon atılarak, mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA bulundu.

Elde edilen DNA'lar homojen bir dağılım sağlandıktan sonra, 1:50 oranında sulandırıldı. DNA'nın miktar ve saflığı, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında elde edilen değerler ile belirlendi. DNA'nın saflığı için A (260/280) ve A (260/230) değerlerine bakıldı. Optik yoğunlukları (OD) 260 nm'de spektrofotometrede ölçülerek stoklardaki DNA miktarları tayin edildi. Elde edilen değerlere göre tüm DNA örneklerinin son konsantrasyonu 30 ng/µl olacak şekilde sulandırıldı. Böylece, *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) ile çoğaltılacak olan tüm DNA'ların konsantrasyonları eşitlenmiş ve stoklar korunmuş oldu.

DNA'ların protein oranını belirlemek için de 280 nm'de ölçüm yapıldı ve 260/280 oranının 1.8-2 arasında olmasına dikkat edildi.

Real-time PCR analizinde ilk önce, taqman assayler ve DNA örnekleri vortekslendi (20-30 saniye), örnekler 1 dakika santrifüj edildi ve plate içerisine, her kuyucukta 24 µl olacak şekilde dağıtıldı. Dağıtılan kuyucuklara 1'er µl DNA örneği eklendi. *Plate* üzeri *adhesive cover* ile kapatıldı. *ABI 7000 Software Sequence Detection System* açılarak yeni *plate* oluşturuldu. IL-33 için *marker* belirlendi ve boyaları tespit edecek detektörler cihaza tanıtıldı. *Fam* için mutant, *vic* için normal kaydedildi. *New plate* yapılarak *allelic discrimination* seçildi. 96 adet örnek tek tek *plate* üzerine tanımlandı. Seçilen 96 kuyucuğa *marker* ve detektör atandı. Örnek hacmi 25 µl yapıldı. *Plate* kaydedildi ve *pre read* verildi (5 dakika). *Pre read* kapatıldı ve *new plate* yapıldı. *Absolute* kantitasyon seçildi. 96 örnek tek tek *plate* üzerine tanımlandı. Seçilen 96 kuyucuğa detektörler atandı. Örnek hacmi 25 µl yapıldı. *Plate* kaydedilerek *start* verildi. 2 saat sonra yürütme bitti. Sayfa kapatılıp, kaydedilen *pre read* açılarak onun üzerinden *post read* verildi (5 dakika). *Post read* sonucunda çalışılan örneklerin *allelic discrimination* sonuçları elde edildi.

2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada, elde edilen veriler *SPSS 11.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA)'na yüklendi ve istatistiksel analizlerde Kruskal Wallis, Chi Square, Student T ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya ISG kriterlerini (101) karşılayan BH'li 143 hasta (61 erkek/ 82 kadın) ve 158 (70 erkek/88 kadın) SK alındı. Yaş ortalaması hasta grubunda 37.8 ± 10.9 yıl, SK grubu ise 41.8 ± 13.8 yıl bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.004$). Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.774$). Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg) / boy (m^2) formülü ile hesaplandı ve BH grubunda 25.3 ± 4.8 kg/m^2 , SK grubunda ise 26.4 ± 5.4 kg/m^2 olarak belirlendi. VKİ açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.075$).

Serum IL-33 düzeyi SK grubunda 88 bireyde (14.56 ± 9.49 pg/ml), BH grubunda ise 85 bireyde (12.74 ± 8.26 pg/ml) ölçüldü. Gruplar arasında serum IL-33 düzeyi, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. VKİ ise sırasıyla 26.5 ± 5.4 ve 25.2 ± 4.4 kg/m^2 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. SK ve BH gruplarının demografik verileri ve serum IL-33 düzeyleri

	SK grubu (n=88)	BH grubu (n=85)	P
Yaş (yıl)	39.1 ± 13.6	38.3 ± 10.9	0.685*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	49/39	53/32	0.440**
VKİ (kg/m^2)	26.5 ± 5.4	25.2 ± 4.4	0.081*
IL-33 düzeyi (pg/ml)	14.56 ± 9.49	12.74 ± 8.26	0.180*

SK: Sağlıklı kontrol, BH: Behçet hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi.
P*: P değeri (*Student-T Testi, **Chi Square (χ^2) Testi)

Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m^2 olanlar obez olarak kabul edildiğinde; obez SK grubunda (n=18), obez olmayan gruba (n=70) göre, serum IL-33 düzeyi göreceli olarak düşük bulundu. BH grubunda ise, serum IL-33 düzeyi açısından obez (n=9) ve obez olmayan (n=76) gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. SK ve BH gruplarında, obez ve non-obezlerde IL-33 düzeyleri

	SK			BH		
	Obez (n=18)	Non-obez (n=70)	P*	Obez (n=9)	Non-obez (n=76)	P*
IL-33 (pg/ml)	11.12 ± 9.56	15.45 ± 9.33	0.056	11.21 ± 6.35	12.92 ± 8.47	0.775

SK: Sağlıklı kontrol, BH: Behçet hastalığı, IL: İnterlökin.

P*: P değeri (Mann Whitney U testi)

Hasta grubundaki klinik bulgular değerlendirildiğinde, hastaların hepsinde oral ülser, 123'ünde (% 86.01) akneiform lezyon, 93'ünde (% 65.03) genital ülser, 72'sinde (% 50.34) ENBL, 44'ünde (% 30.76) üveit, 25'inde (% 17.48) vasküler tutulum ve 2'sinde (% 1.39) nörolojik tutulum bulunmaktaydı. Paterji pozitifliği ise 28 (% 19.5) hastada saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. BH grubundaki klinik bulguların sıklığı

Klinik Bulgular	n (%)
Oral Ülser	143 (100)
Akneiform Lezyon	123 (86.01)
Genital Ülser	93 (65.03)
Eritema Nodosum	72 (50.34)
Üveit	44 (30.76)
Vasküler Tutulum	25 (17.48)
Nörolojik Tutulum	2 (1.39)
Paterji Pozitifliği	28 (19.5)

Oral ülsere ek olarak, genital ülser, aktif üveit, yeni vasküler tutulum, yeni nörolojik tutulum ve pozitif paterji testi bulgularından en az ikisinin varlığı ile birlikte ESH ve/veya CRP düzeyi yüksek olan hastalar aktif Behçet hastası olarak yorumlandı. BH'li hastaların 67'si (% 46.9) aktif dönemde, 76'sı (% 53.1) inaktif dönemde belirlendi.

Hastaların 113'ü (% 79) ilaç kullanıyordu. Kullanılmakta olan ilaçlar kullanım sıklıkları açısından değerlendirildiğinde, hastaların 104'ü (% 92) kolşisin, 83'ü (% 73) azatioprin, 33'ü (% 29) steroid, 13'ü (% 11.5) sülfasalazin, 11'i (% 9.7)

asetilsalisilik asit, 9'u (% 8) siklosporin, 5'i (% 4) metotreksat, 4'ü (% 3.5) siklofosfamid ve 1'i (% 0.9) ise TNF- α inhibitörü tedavisi almaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. BH grubunda kullanılmakta olan ilaçların kullanım sıklıkları

İlaçlar	Kullanım sıklığı n=113 (% 79)
Kolşisin	104/113 (% 92)
Azatioprin	83/113 (% 73)
Steroid	33/113 (% 29)
Sülfasalazin	13/113 (% 11.5)
Asetilsalisilik asit	11/113 (% 9.7)
Siklosporin	9/113 (% 8)
Metotreksat	5/113 (% 4)
Siklofosfamid	4/113 (% 3.5)
TNF- α inhibitörleri	1/113 (% 0.9)

Serum IL-33 düzeyi aktif BH grubunda 11.30 ± 9.25 pg/ml, inaktif BH grubunda ise 13.96 ± 7.18 pg/ml olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.044$).

3.2.Alel ve Genotip Analizleri

Sağlıklı kontrol grubunda 158 katılımcıda, BH grubunda ise 107 hastada IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs7044343 çalışıldı. SK grubunda, rs1929992 polimorfizmi 10 (% 6.3) bireyde homozigot, 133 (% 84.2) bireyde ise heterozigot bulundu. Aynı polimorfizmin BH grubundaki homozigot ve heterozigot sıklıkları sırasıyla 4 (% 3.7) ve 87 (% 81.3) olarak belirlendi. rs7044343 polimorfizmi, SK grubunda 11 (% 7) bireyde homozigot, 138 (% 87.3) bireyde ise heterozigot bulundu. Aynı polimorfizmin BH grubundaki homozigot ve heterozigot sıklıkları sırasıyla 8 (% 7.5) ve 92 (% 86) olarak bulundu. Her iki polimorfizm için genotip ve alel dağılımları açısından, BH ve SK grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. BH ve SK gruplarında IL-33 gen polimorfizmleri

Polimorfizmler	Genotipler/ Aleller	BH (n=107)	SK (n = 158)	P*	
rs1929992 (6.251.588 T>C)	Normal (TT)	16 (% 15)	15 (% 9.5)	0.29	
	Genotipler Heterozigot (TC)	87 (% 81.3)	133 (% 84.2)		
	Homozigot (CC)	4 (% 3.7)	10 (% 6.3)		
	Aleller	T	119 (% 55.7)	163 (% 51.6)	0.35
		C	95 (% 44.3)	153 (% 48.4)	
		Normal (CC)	7 (% 6.5)	9 (% 5.7)	
rs7044343 (6.254.208 C>T)	Genotipler Heterozigot (CT)	92 (% 86)	138 (% 87.3)	0.94	
	Homozigot (TT)	8 (% 7.5)	11 (% 7)		
	Aleller C	106 (% 49.5)	156 (% 49.4)		0.88
	T	108 (% 50.5)	160 (% 50.6)		

BH: Behçet hastalığı, SK: Sağlıklı kontrol, T: Timin, C: Sitozin.

P*: P değeri (Chi Square testi)

Behçet hasta grubunda, IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs7044343 ile ESH, CRP ve IL-33 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, her iki polimorfizm ile ESH, CRP ve IL-33 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. BH grubunda IL-33 gen polimorfizmleri ile ESH, CRP ve serum IL-33 düzeyi arasındaki ilişki

Polimorfizmler	Parametreler	Normal	Heterozigot	Homozigot	P*
rs1929992	ESH (mm/saat)	14.56 ± 1.78	20.11 ± 1.98	16.75 ± 1.19	0.360
	CRP (mg/L)	6.63 ± 6.47	16.73 ± 3.36	6.5 ± 7.0	0.877
	IL-33 (pg/ml)	11.1 ± 6.87	13.12 ± 8.69	13, 50	0.872
rs7044343	ESH (mm/saat)	23, 28 ± 2,77	18, 76 ± 1, 91	19, 87 ± 1.30	0.753
	CRP (mg/L)	7, 57 ± 8, 71	15, 67 ± 3, 28	11, 50 ± 1, 01	0.379
	IL-33 (pg/ml)	14.56 ± 1.78	12, 60 ± 8, 55	12, 20 ± 2, 75	0, 511

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin.

P*: P değeri (Kruskal-Wallis testi)

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, BH tanılı hastalarda serum IL-33 düzeyi ve IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs7044343 incelenerek, BH etiopatogenezindeki olası ilişkileri araştırıldı. BH ve SK grupları arasında, serum IL-33 düzeyleri ve değerlendirilmiş olan rs1929992 ve rs7044343 polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak, aktif BH grubunda, inaktif BH grubuna göre, IL-33 düzeyi düşüktü. Bu bulgular, IL-33'ün hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini, araştırılmış olan iki gen polimorfizminin ise BH gelişme riski ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Behçet hastalığı, tekrarlayıcı ve ataklar halinde mukokutanöz, oküler, kas-iskelet, gastrointestinal ve SSS tutulumları ile karakterize, her çeşit, her çapta ve her bölgedeki damarlarda tutulum yapabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiopatogenezini tam olarak aydınlatılamamış olsa da, genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, immün aktivasyonun rolü vurgulanmaktadır (1, 2).

İnterlökin-33; IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-1Ra gibi sitokinleri içeren güçlü biyolojik aktiviteye sahip IL-1 ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesidir. IL-33, IL-1R ailesinin bir üyesi olan ST2 reseptörü için bir ligandır. ST2 geni; membran-bağlı reseptör (ST2L), çözümlenir fonksiyonel grup (sST2) ve varyant ST2 olmak üzere üç izoformu kodlamaktadır (136). Çözümlenir sST2, yem reseptör olarak doğrudan IL-33 ile bağlanarak, IL-33'ün etkisini engellemektedir (140-142). ST2, RA gibi birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Yine, RA gibi pek çok immün-inflamatuvar hastalıkların patogenezinde ST2/IL-33 yolunun rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünojenik olaylara karşı konak yanıtında rol aldıkları bilinmektedir (132). IL-33 gen polimorfizmlerinden rs7044343 AH gelişme riskinde azalma, rs1929992 polimorfizmi ise alerjik rinit gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (16-18).

Frassanito ve ark. (4), BH'de Th1 hücrelerinde artış ve Th1 hücre artışı ile hastalık aktivasyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. İlhan ve ark. (165), aktif üveiti olan BH'li hastalarda Th1 hücre artışı göstermişlerdir. BH'de, immün yanıtta Th1 ile Th2 lenfosit komponentleri arasındaki dengesizlik ile birlikte çeşitli sitokin profilleri ve lenfosit popülasyonlarında artış gösterilmiş ve aktif hastalıkta T hücre dengesizliğinin Th1 lenfosit yanıtı yönünde olduğu

bildirilmiştir (165). Sistemik skleroz (SSc) hastalarında da serum IL-33 düzeyi yüksek bulunmuştur (162). IL-4 gibi Th2 tipi sitokinler, fibroblastlardan kollajen üretimini artırmaktadır ve IL-33 Th2 lenfosit infiltrasyonunu ve Th2 tipi sitokin üretimini artırarak, SSc'de ciltte fibroza neden olmaktadır (162). Bizim çalışmamızda, BH grubu ile SK grubu arasında serum IL-33 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. IL-33'ün Th2 tipi sitokin artışı ile ilişkili olması ve BH'de IL-33 düzeyinin yüksek saptanmaması, BH patogenezinin Th2 tipi sitokin artışından çok Th1 sitokin artışı ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Miller ve ark. (151), IL-33'ün IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinleri içeren Th2 aracılı immüniteyi uyardığı ve IL-5 tarafından uyarılan okside-LDL antikor üretimini artırarak ateroskleroz gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Ek olarak, Sanada ve ark. (135), IL-33'ün fibroblast-kardiyomiyosit etkileşimini artırarak, kalp yetmezliğinde de yararlı rolü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Humphreys ve ark. (152), IL-33'ün Th2 yanıtlarının indüksiyonu yoluyla barsakların nematodlardan temizlenmesine yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, inaktif BH grubunda IL-33 düzeyi aktif BH grubuna göre yüksek bulunmuştur. İnaktif hasta grubunda IL-33'ün yüksek olması, IL-33'ün Th2 aracılı olan IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeylerini artırması ve hastalık aktivasyonunu baskılaması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, BH'de Th1/Th2 dengesi Th1 lehine kaymakta ve bu oran aktif hastalarda Th2 yerine Th1 sitokinlerin artışı ile daha fazla artmaktadır. Böylece, Th2 ilişkili IL-33 düzeyi azalmış olabilir.

Astımda Th2 aracılı sitokinlerin artışı IgE aracılı hipersensitivite, eosinofili, mast hücre degranülasyonu, bronkokonstriksiyon, ödem ve mukus sekresyonuna neden olmaktadır (166). Prefontaine ve ark. (167) astımda, Pushparaj ve ark. (150) ise atopik dermatit gibi alerjik olaylarda IL-33 düzeylerini yüksek saptamışlardır. Liu ve ark. (159), farelerde alerjik astım tedavisinde anti-IL-33 antikorları ile hava yolu inflamasyonunu engellemişlerdir. Bu da IL-33'ün astım patogenezinde rol alan Th2 ilişkili sitokinlerin artışına yol açması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. BH'de serum IL-33 düzeyinin artmamış olması, BH'nin Th2 aracılı bir hastalık olmayışından kaynaklanıyor gözükmektedir.

Yang ve ark. (161), SLE hasta grubunda serum IL-33 düzeyini SK grubundan yüksek, RA grubundan göre düşük saptamışlardır. Mok ve ark. (168) ise SLE ve

kontrol grupları arasında IL-33 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak, SLE'de sST2 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu belirlemişler ve IL-33 düzeyinin yüksek bulunmayışını IL-33'ün SLE patogeneğinde yer almıyor olması veya sST2'nin yem reseptör olarak IL-33'ü bağlaması ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, aktif BH grubu IL-33 düzeyinin inaktif BH grubuna göre düşük bulunması, yem reseptör sST2 artışı ve IL-33'ün ST2'ye bağlanması ile ilişkili olabilir.

Kuchler ve ark. (153), tümör dokusunda ve iyileşmeyen yaralarda endotel hücrelerinde IL-33 nükleer ekspresyonunun azaldığını göstermişler ve anjiogenik veya inflamatuvar uyaranlarla IL-33 ekspresyonunun azaldığını ve IL-33'ün endotel hücre aktivasyonunda ve anjiyogeneze olası rolüne değinmişlerdir. Çalışmamızda da IL-33 düzeyinin aktif BH grubunda düşük bulunması, BH patogeneğinde rolü olan endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

Miller ve ark. (156), fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, IL-33 verildiğinde IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 tipi antiinflamatuvar sitokinlerin artışı ile adipogenik gen ekspresyonlarında azalma saptamışlardır. Obez diyabetik farelerde, açlık glukozunda ve şişmanlıkta azalma ve glukoz toleransında iyileşme izlenmiştir (156). IL-33'ün, obezitede, yağ dokusu inflamasyonu gelişiminde olası koruyucu etkisi; Th2 tipi bu sitokinlerin artışı uyarması ve yağ dokusu makrofajlarını obezite ile ilişkili metabolik olaylara karşı koruyucu özelliği olan M2 tipi yönünde polarize etmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, obez ve obez olmayan BH grupları arasında IL-33 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak, obez SK grubunda serum IL-33 düzeyi, obez olmayan gruba göre göreceli olarak düşüktü.

Sakashita ve ark. (16), Japon sedir ağacı polenlerinin neden olduğu mevsimsel riniti (polinozis) olan hastalarda IL-33 düzeyi ve IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs1097551'i incelemişler ve IL-33 düzeyini yüksek bulmuşlar ve rs1929992 polimorfizmi ile polinozis arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Chapius ve ark. (17), IL-33 polimorfizmlerinden rs1157505, rs11792633 ve rs7044343'ün serebral amiloid anjiyopati ve AH gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yu ve ark. (18) da Çinlilerde AH ile rs11792633 ve rs7044343 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Chapius ve ark. (17)'nin çalışmasına benzer şekilde, rs11792633'te belirgin olmak

üzere IL-33 gen polimorfizmlerinin AH gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, IL-33 gen polimorfizm frekanslarını beyaz ırktan daha yüksek bulmuşlar ve gen polimorfizmlerinin farklı popülasyonlarda genetik kökene bağlı olarak değişebileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda, rs1929992 ve rs7044343 polimorfizmleri çalışılmış ve bu polimorfizmler açısından BH ve SK grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Olasılıkla, araştırdığımız IL-33 gen polimorfizmleri BH gelişme riski ile ilişkili değildir veya bu durum genetik kökenle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, BH'de serum IL-33 düzeyi ve çalışılmış olan IL-33 gen polimorfizmleri açısından SK grubu ile farklılık saptanmamaktadır. Serum IL-33 düzeyinin değişmemesi, BH'nin öncelikle Th1 aracılı bir hastalık, IL-33'ün ise Th2 tipi bir sitokin olması ile ilişkili olabilir. Serum IL-33 düzeyinin inaktif BH grubunda aktif BH grubundan yüksek bulunması, IL-33'ün BH patogenezinde rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışılmış olan IL-33 gen polimorfizmlerinden rs1929992 ve rs7044343 BH gelişme riskinde etkisiz gözükmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793-809.
2. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Jimenez Hernandez C, Riebeling-Navarro C, Nava Zavala A, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 241-245.
3. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2291-2295.
4. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-1974.
5. Mantas C, Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T. Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 510-512.
6. Pay S, Erdem H, Pekel A, Simsek I, Musabak U, Sengul A, Dinc A. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behcet's synovitis? *Rheumatol Int* 2006; 26: 608-613.
7. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, Sengul A. Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006; 26: 545-550.
8. Alayli G, Aydin F, Coban AY, Sullu Y, Canturk F, Bek Y, et al. T helper 1 type cytokines polymorphisms: association with susceptibility to Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1299-1305.
9. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 860-864.
10. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-490.

11. Lecart S, Lecointe N, Subramaniam A, Alkan S, Ni D, Chen R, et al. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2979-2987.
12. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2779-2786.
13. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith, DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008; 20: 1019-1030.
14. Seidelin JB, Bjerrum JT, Coskun M, Widjaya B, Vainer B, Nielsen OH. IL-33 is upregulated in colonocytes of ulcerative colitis. *Immunol Lett* 2010; 128: 80-85.
15. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 18-25.
16. Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, Harada M, Okubo K, Osawa Y, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1875-1881.
17. Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 1004-1016.
18. Yu JT, Song JH, Wang ND, Wu ZC, Zhang Q, Zhang N, et al. Implication of IL-33 gene polymorphism in Chinese patients with Alzheimer's disease. *In Neurobiol Aging* 2010; 23: 146-156.
19. Doğanavşargil KG. Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi* 2005; 1: 80-91.
20. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17: 209-223.
21. Yazici H. Behcet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 195-199.

22. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38-42.
23. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 197-217.
24. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150: 488-498.
25. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
26. Kotter I, Vonthein R, Muller CA, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger, N. Behcet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31: 133-139.
27. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-422.
28. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
29. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, and Yazici, H. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-822.
30. Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1836-1842.
31. Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gul A, Ohno S. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behcet's Disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 431-436.
32. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 183-188.
33. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-1458.

34. Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 483-487.
35. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S, et al. The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2001; 58: 77-82.
36. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M. MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics* 1999; 49: 613-617.
37. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264-272.
38. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
39. Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
40. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 226-231.
41. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935-939.
42. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 371-378.
43. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 204-212.

44. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
45. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.
46. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 21-23.
47. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-183.
48. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186-190.
49. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2062-2065.
50. Yoshikawa K, Ohno S, Sasamoto Y, Matsuda H. Studies on delayed skin reactivity to streptococci in Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990; 94: 181-185.
51. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992; 140: 410-419.
52. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Hasan A, et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol* 1993; 151: 2273-2282.
53. Boyvat A. Behçet hastalığının etiopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 1415-1421.
54. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and gammadelta T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 59-63.

55. Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999; 26: 826-832.
56. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457.
57. Niwa Y, Mizushima Y. Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 353-360.
58. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 424-429.
59. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 588-592.
60. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-1922.
61. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 996-1004.
62. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Kahan A, Hamza M, Chabbou A, Ayed K. Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 1992; 1: 281-285.
63. Yamakawa Y, Sugita Y, Nagatani T, Takahashi S, Yamakawa T, Tanaka S, et al. Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease. *J Dermatol Sci* 1996; 11: 189-195.
64. Leung BP, Culshaw S, Gracie JA, Hunter D, Canetti CA, Campbell C, et al. A role for IL-18 in neutrophil activation. *J Immunol* 2001; 167: 2879-2886.
65. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through

the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 5814-5821.

66. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1178-1180.
67. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 161-171.
68. Haznedaroglu IC, Celik I, Buyukasik Y, Kosar A, Kirazli S, Dunder SV. Haemostasis, thrombosis, and endothelium in Behcet's disease. *Acta Haematol* 1998; 99: 236-237.
69. Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Deulofeu R, Lopez-Soto A, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002; 112: 37-43.
70. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thromb Haemost* 1991; 66: 292-294.
71. Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydemir R, Gurler A, Tuzuner A, Bokesoy I. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 2849-2854.
72. Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H, Arimori S. Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behcet's disease--effects of colchicine. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 227-233.
73. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004; 31: 983-988.
74. Erel A, Ozsoy E, Biberoglu G, Bilgihan A, Hasanoglu A, Yis MO, et al. Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behcet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 97-106.

75. Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 599-602.
76. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350-358.
77. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoglu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 55-61.
78. Cervera R, Navarro M, Lopez-Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behcet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 265-267.
79. Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, Gurler A, Cervera R, Duzgun N. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: 157-162.
80. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* 2006; 45: 1461-1465.
81. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 81-83.
82. Shimizu S, Chen KR, Ikemoto K, Han-Yaku H. Abrupt onset of severe Behcet's disease: preceding oral ulceration is not essential for diagnosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 160-161.
83. Lin P, Liang G. Behcet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 282-286.
84. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209-222.
85. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-976.

86. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 148-155.
87. Alpsy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-585.
88. Yazici H. The lumps and bumps of Behcet's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 53-54.
89. Oguz O, Serdaroglu S, Tuzun Y, Erdogan N, Yazici H, Savaskan H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1992; 31: 645-646.
90. Cornelis F, Sigal-Nahum M, Gaulier A, Bleichner G, Sigal S. Behcet's disease with severe cutaneous necrotizing vasculitis: response to plasma exchange--report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 576-579.
91. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-374.
92. Yazici H, Tuzun Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, Muftuoglu A. Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 137-141.
93. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. *Dermatoloji*. 2nd Ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 393-399.
94. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 505-515.
95. Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, Watt I. Arthritis in Behcet's syndrome. *Br J Radiol* 1983; 56: 87-91.
96. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-2182.

97. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248: 95-103.
98. Ozenc A, Bayraktar Y, Baykal A. Pyloric stenosis with esophageal involvement in Behcet's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 727-728.
99. Bottomley WW, Dakkak M, Walton S, Bennett JR. Esophageal involvement in Behcet's disease. Is endoscopy necessary? *Dig Dis Sci* 1992; 37: 594-597.
100. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, Disci R, Erzenigin D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919-921.
101. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 858-862.
102. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005; 127: 2243-2253.
103. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
104. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.
105. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
106. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-427.
107. Bang D. Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 401-410.
108. Alpsy E. Behcet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 532-539.
109. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 766-773.
110. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399-402.

111. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
112. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 928-930.
113. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-1534.
114. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 627-631.
115. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stubiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 482-486.
116. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
117. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004; 117: 867-870.
118. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 311-319.
119. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153: 254-273.

120. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 335-340.
121. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M, Garcia-Sanchez J. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005; 19: 841-845.
122. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 845-850.
123. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglu A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-406.
124. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 474-484.
125. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 736-741.
126. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1733-1735.
127. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
128. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A. Successful treatment of Behcet disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996; 124: 891-893.
129. Turanlı MK, Cantürk T, Deri Hast Frengi Arş. Behçet hastalığında levamisol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *T Klin Dermatol* 1991; 25: 103-111.

130. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 973-978.
131. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
132. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5: 517-531.
133. Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol* 2003; 163: 69-79.
134. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008; 3: 3331-3333.
135. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117: 1538-1549.
136. Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, Tominaga S. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 1377-1383.
137. Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang F, Wheeler R, Piedrafita D, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med* 1998; 187: 787-794.
138. Lohning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 6930-6935.
139. Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Eriksson C, Wang L, et al. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *J Exp Med* 1999; 190: 895-902.

140. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007; 179: 2551-2555.
141. Moulin D, Donze O, Talabot-Ayer D, Mezin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Cytokine* 2007; 40: 216-225.
142. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007; 282: 26369-26380.
143. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007; 179: 2051-2054.
144. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1484-1490.
145. Espinassous Q, Garcia-de-Paco E, Garcia-Verdugo I, Synguelakis M, von Aulock S, Sallenave JM, et al. IL-33 enhances lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production from mouse macrophages by regulating lipopolysaccharide receptor complex. *J Immunol* 2009; 183: 1446-1455.
146. Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, Murphy G, Corrigan CJ, Ying S, et al. 2009. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 6469-6477.
147. Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1047-1054.
148. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 103-110.
149. Murphy GE, Xu D, Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 33 in human immunopathology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 43-47.

150. Pushparaj PN, Tay HK, H'Ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 9773-9778.
151. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205: 339-346.
152. Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grecis RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008; 180: 2443-2449.
153. Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *Am J Pathol* 2008; 173: 1229-1242.
154. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1726-1739.
155. Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 105-109.
156. Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN, et al. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res* 2010; 107: 650-658.
157. Matsuda A, Okayama Y, Terai N, Yokoi N, Ebihara N, Tanioka H, et al. The role of interleukin-33 in chronic allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4646-4652.
158. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 277-281.
159. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 181-185.

160. Leung BP, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. *J Immunol* 2004; 173: 145-150.
161. Yang Z, Liang Y, Xi W, Li C, Zhong R. Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population. *Clin Exp Med* 2011; 11: 75-80.
162. Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Serum IL-33 levels are raised in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 825-830.
163. Yılmaz FA. Türkiye’de Behçet Hastalarında NALP3 Q705K Gen Polimorfizmi Varlığı. Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 2010.
164. Anonim. www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL-33 Erişimtarihi: 01.09.2011
165. Ilhan F, Demir T, Turkuoglu P, Turgut B, Demir N, Godekmerdan A. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 105-108.
166. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002; 53: 477-498.
167. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183: 5094-5103.
168. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 520-527.

6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılı Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında başladığım uzmanlık eğitimim devam etmektedir.

Yabancı dilim İngilizcedir.